

Aus der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin  
des Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Herr Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer

**Bestimmung des Einflusses des BMI und weiterer sekundärer  
Faktoren auf die Prognose und auf die Ansprechrate einer neoadjuvanten  
Chemotherapie beim triple-negativen Mammakarzinom**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

*(der Theoretischen Medizin)*

**der Medizinischen Fakultät der**

**UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2023

vorgelegt von:

Christina Antonie Schneider

geb. am: 15.10.1993 in Dormagen



# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	3
1. Zusammenfassung - deutsch und englisch .....	4
2. Einleitung und eigene Fragestellung .....	6
2.1 Einleitung .....	6
2.1.1 Pathomorphologie.....	7
2.1.2 Prognostische und prädiktive Faktoren .....	9
2.1.3 Diagnostik .....	14
2.1.4 Therapie.....	17
2.2 Eigene Fragestellung .....	22
3. Material und Methoden.....	23
3.1 Material .....	23
3.1.1 Patientengut und Einschlusskriterien.....	23
3.2 Methoden.....	24
3.2.1 Datenerfassung .....	24
3.2.2 Statistik.....	27
3.2.3 Datenschutz und Genehmigung.....	29
4. Ergebnisse.....	30
4.1 Deskriptive Statistik .....	30
4.1.1 Epidemiologische Daten.....	30
4.1.2 Tumorcharakteristika.....	31
4.1.3 Lokalrezidive, Metastasierung .....	36
4.1.4 Ansprechen der neoadjuvanten Chemotherapie .....	37
4.1.5 Lebensstilfaktoren .....	38
4.2 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben.....	42
4.2.1 Einfluss des BMI.....	44
4.2.2 Einfluss des Nikotinkonsums .....	45
4.2.3 Einfluss des Alkoholkonsums .....	47
4.2.4 Einfluss der körperlichen Betätigung .....	49
4.2.5 Einfluss durch Gewichtsschwankungen .....	52
4.2.6 Einfluss durch die Anzahl der Schwangerschaften .....	53

4.3	Ansprechen der neoadjuvanten Chemotherapie .....	55
4.3.1	Einfluss des BMI .....	55
4.3.2	Einfluss des Nikotinkonsums .....	56
4.3.3	Einfluss des Alkoholkonsums .....	57
4.3.4	Einfluss der körperlichen Betätigung .....	57
4.3.5	Einfluss durch Gewichtsschwankungen .....	58
4.3.6	Einfluss durch die Anzahl der Schwangerschaften .....	59
5.	Diskussion .....	60
5.1	Diskussion der Lebensstilfaktoren .....	60
5.1.1	BMI .....	60
5.1.2	Konsum von Nikotin .....	64
5.1.3	Konsum von Alkohol .....	67
5.1.4	Körperliche Betätigung .....	69
5.1.5	Schwangerschaft.....	71
6.	Anhang .....	72
6.1	Klassifikation und Grading.....	72
6.1.1	TNM-Klassifikation .....	72
6.1.2	pTNM-Klassifikation .....	75
6.1.3	Grading.....	76
6.2	Fragebogen .....	77
7.	Literaturverzeichnis .....	80
8.	Abbildungsverzeichnis .....	93
9.	Publikationen.....	95
10.	Danksagung.....	95
11.	Lebenslauf.....	96

## Abkürzungsverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie
BMI	Body Mass Index
BRCA 1/2	Breast Cancer Gene 1 und 2
CHT	Chemotherapie
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DFS	Disease-free survival/Recidiv-free survival (Rezidivfreies Überleben)
ER	Östrogenrezeptor
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
G	Grading
HER2/neu	Human epidermal growth factor receptor 2
IFNP	Intensiviertes Früh- und Nachsorgeprogramm des Deutschen Konsortiums für hereditären Brust- und Eierstockkrebs
IRS	Immune Reactive Score
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
pCR	Pathologische Komplettremission
PDL1	Programmed Death Ligands
PR	Progesteronrezeptor
Py	Packyear
TIL	Tumordinfiltrierende Lymphozyten
TNBC	Triple-negative Breastcancer (Triple-negativer Brustkrebs)
TNM	TNM-Klassifikation (T= Tumor, N= Nodalstatus, M= Metastasen; cTNM = klinische Klassifikation, pTNM = histopathologische Klassifikation ypTNM = histopathologische Klassifikation nach erfolgter neoadjuvanter Chemotherapie

# 1. Zusammenfassung

Das triple-negative Mammakarzinom (TNBC) ist durch die Negativität der Hormonrezeptoren Östrogen und Progesteron sowie des HER/2neu Rezeptors gekennzeichnet.

Es zeichnet sich aufgrund seiner hohen Rezidivneigung und Metastasenbildung als Hochrisikokarzinom aus.

Aber nicht alle Patientinnen haben eine schlechte Prognose. Bislang noch wenig erforscht ist die Korrelation zwischen TNBC und verschiedenen Risikofaktoren wie z.B. des BMI, des Konsums von Nikotin oder Alkohol, der körperlichen Betätigung und möglicherweise auch der Anzahl an Schwangerschaften.

Ziel dieser Studie ist demnach, den Einfluss oben benannter Risikofaktoren auf die Prognose und das Ansprechen des TNBC unter neoadjuvanter Chemotherapie zu bestimmen. Hierfür wurden retrospektiv Daten aus dem klinikinternen Dokumentationssystem des Universitätsklinikums des Saarlandes von 197 Patientinnen erhoben, welche an einem triple-negativen Mammakarzinom erkrankt sind und an der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin der Universität des Saarlandes behandelt wurden.

Alle erhobenen Variablen wurden deskriptiv statistisch ausgewertet. Der Einfluss der Risikofaktoren auf das disease-free survival (DFS) und das overall survival (OS) wurden mit Kaplan-Meier Kurven beschrieben. Die Nullhypothese, dass ein Risikofaktor keinen Einfluss auf die Überlebenszeit hat, wurde mit dem nichtparametrischen log-rank Test geprüft.

Die Altersspanne bei Diagnosestellung reicht von 31 bis 91 Jahren bei einem durchschnittlichen Alter von 57 Jahren. Mehr als 50 % der Frauen waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der Altersgruppe 40-60 Lebensjahre und wiesen ein Normalgewicht auf. 84 (43 %) der Patientinnen erhielten eine adjuvante, 82 (42 %) eine neoadjuvante und 30 (15 %) erhielten keine Chemotherapie. Bei einer Patientin fanden sich keine Daten hinsichtlich einer Chemotherapie.

29 (35 %) der insgesamt 82 neoadjuvant behandelten Patientinnen erreichten eine pathologisch gesicherte Komplettremission (pCR) (ypT0 ypN0/pN0).

90 % der Patientinnen hatten bei Diagnosestellung einen Tumor des Stadiums T1 oder T2, 65 % einen Lymphknotenstatus N0 und 68 % ein Grading der Klasse 3.

34 (17 %) Patientinnen erkrankten im Laufe des Follow-up (Median 41 Monate) an einem Rezidiv. Etwas mehr als ein Viertel der Patientinnen (26 %) entwickelte Fernmetastasen und verstarb (Stand Oktober 2018).

Knapp die Hälfte aller Patientinnen (43 %) wies laut BMI-Berechnung ein Übergewicht (BMI 25-30) oder Adipositas (BMI >30) auf.

Etwas mehr als ein Viertel unseres Kollektivs (27 %) gab regelmäßigen Nikotinkonsum (aktuell und/oder früher in py) an und ein weiteres Viertel (25 %) konsumierte regelmäßig Alkohol.

Mit 60 Patientinnen betätigte sich etwa ein Drittel des Kollektivs (30 %) regelmäßig (ca. 2 - 3 mal pro Woche) sportlich.

Untersucht wurde auch das Ansprechen und das Erreichen einer Komplettremission unter der neoadjuvanten Chemotherapie - abhängig vom BMI, Alkohol-, Nikotinkonsum, regelmäßiger sportlicher Betätigung und die Anzahl der Schwangerschaften. Doch auch diese Daten zeigen keinen signifikanten Einfluss.

Zusammenfassend weisen weder der BMI (OS:  $p=0.4720$ ; DFS:  $p=0.2272$ ), der Konsum von Nikotin (OS:  $p=0.9892$ ; DFS:  $p=0.6040$ ) oder Alkohol (OS:  $p=0.6515$ ; DFS:  $p=0.7460$ ) noch die körperliche Betätigung (OS:  $p=0.3320$ ; DFS:  $p=0.5991$ ) sowie die Anzahl der Schwangerschaften (OS:  $p=0.5929$ ; DFS:  $p=0.1417$ ) einen signifikanten Einfluss ( $p > 0.05$ ) auf das Gesamtüberleben oder das Rezidivrisiko beim TNBC auf [157].

## Abstract

To evaluate a potential impact of body mass index (BMI), smoking habit, alcohol consumption, physical activity and parity on disease course of women with triple-negative breast cancer (TNBC).

This was a retrospective chart analysis of patients with TNBC. Primary target parameters were overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) depending on BMI, smoking habit, alcohol consumption, physical activity and parity. Results were descriptively evaluated and plotted as Kaplan-Meier curves. The null-hypothesis was tested using the non-parametric log-rank test.

All patients were treated at the University Medical School of Saarland, Dept of Gynecology, Obstetrics and Reproductive Medicine.

A total of 197 patients were analysed. More than 50 % of women were 40-60 years old (mean 57 years, youngest 31 and oldest 91 years old) and had a normal BMI.

According to the international categorisation of the BMI about half of our collective was overweight (BMI 25-30) or obese (BMI > 30).

More than 90 % of patients had either a T1 or T2 tumor, 65 % were N0 and 68 % had a G3 cancer.

Twenty-nine of 82 patients (35 %) on neoadjuvant chemotherapy reached a pathology-confirmed complete remission. 84 patients (43 %) were treated with an adjuvant chemotherapy, and 30 patients (15 %) received none. For one patient no data concerning a chemotherapeutical treatment could be found. During the Follow-up (median 41.43 months) 34 (17 %) patients had recurrent disease and 51 (25 %) suffered from metastases. A total of 51 (26 %) finally deceased.

About 27 % of all patients in our collective indicated to smoke on a regularly base. About the same amount of women consumes alcohol regularly.

60 patients (30 %) declare to do sportal activities 2-3 times a week

OS and DFS were not significantly impacted by BMI (OS:  $p=0.4720$ ; DFS:  $p=0.2272$ ), smoking habit (OS:  $p=0.9892$ ; DFS:  $p=0.6040$ ), alcohol consumption (OS:  $p=0.6515$ ; DFS:  $p=0.7460$ ), physical activity (OS:  $p=0.3320$ ; DFS:  $p=0.5991$ ) or parity (OS:  $p=0.5929$ ; DFS:  $p=0.1417$ ).

Conclusion: BMI, smoking habit, alcohol consumption, physical activity and parity had no impact on OS or DFS in women with TNBC [157].

## **2. Einleitung und Fragestellung**

### **2.1 Einleitung**

Das Mammakarzinom ist die mit Abstand häufigste bösartige Erkrankung der Frau.

Neben der stetig wachsenden epidemiologischen Datenlage wird dies auch durch die hohen Inzidenzwerte verdeutlicht. Schätzungen des Robert-Koch-Instituts gehen von etwa 69.000 Neuerkrankungen jährlich deutschlandweit aus. Dies entspricht etwa einem Anteil von 29 % aller Krebsneuerkrankungen der Frau. Nicht nur das Erkrankungsrisiko, sondern auch die hohe Mortalitätsrate von 18 % - die damit häufigste krebsbedingte Todesursache der Frau - erklärt den hohen medizinischen sowie gesellschaftlichen Stellenwert des Brustkrebses im Hinblick auf dessen Prävention, Diagnostik und Therapie.

Das Erkrankungsrisiko steigt mit fortschreitendem Alter. Der Erkrankungsgipfel liegt bei etwa 65 Jahren. Auffällig ist dennoch die - im Vergleich zu anderen bösartigen Erkrankungen - hohe Betroffenenrate im jüngeren Alter. Demnach erfolgt die Diagnosestellung bei etwa 40 % aller erkrankten Frauen vor dem 60. Lebensjahr [67].

Die Tumorerkrankungen der Brust präsentieren sich nicht als homogene Gruppe maligner Entartungen, sondern vielmehr als vielschichtige und differenzierte Neoplasien.



Daher ist es notwendig, diese hinsichtlich des unterschiedlichen humanbiologischen Verhaltens, der klinischen Symptome sowie der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten zu untersuchen. Einer dieser Subtypen stellt das triple-negative Mammakarzinom dar.

Er betrifft etwa 10-20 % der Patientinnen und ist durch die fehlende Expression der drei Hormonrezeptoren Östrogen (ER) und Progesteron (PR) sowie des humanen epidermalen Wachstumsfaktors (HER/2Neu) gekennzeichnet [7]. Die hohe Betroffenenrate insbesondere jüngerer Patientinnen (< 60 Lebensjahren), ein schnelles Tumorwachstum sowie ein vergleichsweise hohes Risiko der Bildung von Rezidiven und Metastasen machen ihn zum Gegenstand vieler nationaler und internationaler Studien der aktuellen Brustkrebsforschung.

## 2.1.1 Pathomorphologie

### Histologie

Im Zuge der präoperativen Diagnostik wird bei allen invasiven Mammakarzinomen gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation eine histologische Zuordnung vorgenommen. Diese erfolgt in zwei Schritten, zuerst beim Stanz- bzw. Biopsiematerial. Dieses fließt nach Abstimmung mit den Resultaten der Bildgebung in die Therapieplanung mit ein. [147]

Der häufigste histologische Subtyp des Mammakarzinoms ist das invasive duktales Karzinom (auch nicht spezifischer Typ (NST) genannt), welches etwa in 70-80 % der Fälle vorliegt.

Zu den weiteren verschiedenen Subtypen zählen das invasive lobuläre Karzinom (5-15 % Häufigkeit) und auch das tubuläre Karzinom (8-27 % bei Tumoren < 1cm). Alle anderen Subtypen kommen weitaus seltener vor und verteilen sich gleichermaßen auf die restlichen Prozentanteile.

Zur Vereinfachung der Therapieplanung und prognostischen Einschätzung wird mittlerweile die Einteilung in die folgenden vier immunhistochemischen Subtypen bevorzugt [2]:

- |                          |  |
|--------------------------|--|
| <b>Luminal A</b>         | - Östrogen-Rezeptor (ER) - / Progesteronrezeptor (PR)- positiv und HER2/neu negativ, Ki-67 niedrig                           |
| <b>Luminal B</b>         | - HER2/neu negativ: ER- und PR- positiv, Ki-67 hoch<br>- HER2/neu positiv: ER- und/oder PR- positiv, Ki-67 hoch oder niedrig |
| <b>HER2/neu- positiv</b> | - ER- und PR- negativ  |
| <b>Triple-negativ</b>    | - ER-/PR- negativ und HER2/neu negativ   |

Hierbei basiert die Unterscheidung in Luminal A und B auf der prozentualen Höhe des Proliferationsindex Ki-67 sowie dem Rezeptorstatus von HER2/neu, bei positivem Rezeptorstatus der beiden Hormonrezeptoren Östrogen und Progesteron.

Bezüglich des Ki-67 Wertes gibt es bislang keine standardisierte Empfehlung hinsichtlich seiner Auswertung. Gemäß der konsensbasierten Empfehlung der aktuellen Leitlinie (Stand Februar 2020) kann jedoch ab einer Proliferationsaktivität von  $\geq 25\%$  (Cut-Off-Wert) von einem erhöhten Krankheitsrisiko ausgegangen werden [2].

Der triple-negative Subtyp wird bislang gemäß der WHO-Klassifikation nicht als eigene Tumorgruppe gewertet, da diese Form der Differenzierung nur die Histomorphologie beurteilt und nicht den Hormonrezeptorstatus [147]. Genauso heterogen wie alle weiteren Subgruppen des Mammakarzinoms ist auch die des triple-negativen Mammakarzinoms.

Es betrifft etwa 10-20 % aller Brustkrebspatientinnen und kann mittels Genexpressionsanalysen in sieben molekulare Subtypen eingeteilt werden:

- basal like 1,
- basal like 2,
- mesenchymal (M),
- mesenchymal stammzellähnlich (MSL),
- immunmodulatorisch (IM),
- luminaler androgenrezeptorähnlich (AR)-like (LAR) und
- unklassifizierte Karzinome [102].

Bezüglich der Molekularität ist der triple-negative Typ in etwa 80 % der Fälle ein basalähnliches Karzinom. Auch ein Großteil der basalähnlichen Tumore fällt unter die Kategorie der triple-negativen Subtypen [147]. Histologisch beurteilt fallen die meisten TNBC Tumore (je nach Studie ca. 90 %) in die Kategorie des invasiv duktales Karzinoms. Aber auch invasiv lobuläre Karzinome und Karzinome vom medullären, sekretorischen und adenoid zystischen Typ können vertreten sein [25, 86].

## **Hormonrezeptoren**

Charakteristisch für das triple-negative Mammakarzinom ist das Fehlen einer therapierelevanten Expression der beiden Hormonrezeptoren Progesteron und Östrogen, sowie des epidermalen Wachstumsfaktors HER2/neu.

Der Rezeptorstatus triple-negativ wird von Pathologen über eine immunhistologisch ermittelte Negativität (Expressionsrate:  $< 1\%$  positiver Tumorzellen) der Hormonrezeptoren Progesteron und

Östrogen, sowie über das Ausschließen einer Überexpression des epidermalen Wachstumsfaktors HER2/neu (Score 0,1+ oder 2+ mit negativer Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) definiert. Ergänzend kann der Immunreaktive Score (IRS) nach Remmele und Stegner oder der international gebräuchlichere Allred-Score bestimmt werden, welcher sich durch die Verrechnung des Prozentsatzes positiver Tumorzellen (Expressionsrate) und ihrer Färbeintensität bestimmen lässt [143].

Eine Überexpression des HER2/neu Rezeptors kann ausgeschlossen werden, wenn sich bei einer immunhistochemischen Färbung gar keine (Score 0) oder weniger als 10 % der Zellen (Score 1+) anfärben lassen. Ergibt sich eine mittlere Färbeintensität (Score 2+), wird hier mittels einer Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) die Möglichkeit einer HER/2neu-Positivität des Tumors nachuntersucht und bei negativem Ergebnis ausgeschlossen [200].

## 2.1.2 Prognostische und prädiktive Faktoren

Während prognostische Faktoren dazu dienen, den weiteren Krankheitsverlauf (progressionsfreies Überleben, Risiko eines Rezidivs/ einer Metastasierung oder ein krebsbedingtes Versterben) vorherzusagen, wägen prädiktive Faktoren die Möglichkeiten und das individuelle Ansprechen verschiedener Therapien ab. Folgende Faktoren können bei korrekter Diagnostik eine Prognosestellung beim TNBC ermöglichen/ erleichtern:

Die Tumorgröße, der Lymphknotenstatus und die Metastasierungsrate gemäß der TNM-Klassifikation, der Resektionsstatus und das Grading [134, 147].

Eine bedeutende Rolle nimmt hierbei die **Tumorgröße** ein. Je größer der Tumor, desto höher ist auch die Wahrscheinlichkeit der krebsbedingten Mortalität [64, 150]. Zudem konnte bei Patientinnen mit vergleichsweise kleinen triple-negativen Tumoren ein besseres Outcome hinsichtlich der brustkrebspezifischen Überlebensrate, aber auch der Gesamtüberlebensrate zugeschrieben werden [74, 156].

Positiv korrelierend zu der Tumorgröße verhält sich auch der **Lymphknotenstatus**.

Das Vorhandensein, aber insbesondere die Anzahl, der befallenen Lymphknoten gehen mit einem höheren Rezidiv- und Mortalitätsrisiko einher. Beide Faktoren nehmen insbesondere bei triple-negativen Tumoren eine entscheidende Rolle ein, da diese aus verschiedenen Gründen zum Diagnosezeitpunkt häufig Tumore der Kategorie T2 oder T3 mit bereits infiltrierten Lymphgefäßen vorweisen [24, 47, 135]. Dazu zählen unter anderem das aggressive Wachstum des TNBC, aber auch teilweise das junge Alter der Patientinnen, welche dadurch nicht immer im Rahmen der angebotenen Screening Programme frühzeitig diagnostiziert werden können [25].

Manche Studien legen zudem einen gesonderten Fokus auf den Lymphknotenstatus nach erhaltener neoadjuvanter Chemotherapie, als relevantem prognostischem Faktor hinsichtlich des disease-free survivals bei TNBC. Bei insuffizienter Ansprechrage wird den betroffenen Patientinnen ein signifikant reduziertes disease-free survivals zugesprochen [24].

Das Auftreten von **Fernmetastasen** bedeutet bis auf wenige Ausnahmen (solitäre, operable Metastasen) eine signifikante Verschlechterung der Prognose. Besonders für viszerale Metastasen stellen triple-negative Tumore ein Risikofaktor dar [106]. Prädilektionsorte für Metastasen des triple-negativen Brustkrebses sind hierbei die Leber, die Lunge und das Gehirn [52, 89]. Gemäß Chen et al. weisen metastasierte TNBC Patientinnen verglichen mit anderen metastasierten Mammakarzinom-Subtypen zudem eine schlechtere Prognose auf [33].

Auch der **Resektionsstatus** kann enorme Auswirkungen hinsichtlich der Entwicklung eines Lokalrezidivs und somit auch für die Prognose der Patientin haben. Patientinnen mit einer vollständigen Tumorexzision (R0 Resektion) haben eine weitaus bessere Prognose als Patientinnen, welche noch mikroskopische (R1) oder sogar makroskopische Reste (R2) in situ vorweisen.[64]

Weitere Faktoren wie etwa das Alter, das Grading als auch der Proliferationsmarker Ki-67 konnten bislang nicht als eindeutige Parameter nachgewiesen werden, zeigten jedoch in zahlreichen Studien eine gewisse prognostische Relevanz hinsichtlich TNBC.

Im Hinblick auf andere maligne Erkrankungen sind Brustkrebspatientinnen mit Karzinomen vom triple-negativen Subtyp zum Zeitpunkt ihrer Erstdiagnose vergleichsweise jung (mittleres **Erkrankungsalter** je nach Studie bei etwa 50 Jahren) [47, 129]. Während beim Mammakarzinom das Erkrankungsrisiko im höheren Alter steigt, waren es bei an TNBC erkrankten Patientinnen häufig jüngere Frauen, oftmals unter 40, welche betroffen waren [18, 80]. Auch die Rate an high-grade Tumoren, Mastektomien, Axilladissektionen und Chemotherapien war in dieser Altersgruppe vergleichsweise höher [141].

In verschiedenen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen TNBC, sowie einem jungen Patientenalter und dem gehäuften Auftreten von Lokal- und Fernmetastasen nachgewiesen werden [141]. Da andererseits insbesondere jüngere TNBC Patientinnen ein gutes Therapieansprechen im Sinne einer pathologischen Komplettremission vorweisen konnten [194], konnte das Alter bislang nicht als gesicherter prognostischer Faktor festgelegt werden.

In Bezug auf das **Grading** zeigten viele Studien eine ungleiche Verteilung der drei Kategorien mit Schwerpunkt auf histologisch fortgeschrittene Tumore der Kategorie 3 [18, 33, 47, 156].

Anders als beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom, konnte das Grading bei TNBC bislang nur als unabhängiger Risikofaktor anstatt als fester Prognosefaktor nachgewiesen werden [10, 140, 207].

Ein wichtiger Punkt ist hierbei die erschwerte Beurteilbarkeit der Prognose durch die teils unzureichende Genauigkeit und Reproduktivität des Gradings. Dies ist bedingt durch einen fehlenden internationalen Standard hinsichtlich der Beurteilung der tubulären Differenzierung sowie der Kernpleomorphie und eine dadurch entstandene Diversität der Interpretation [1, 101, 132].

Dieser Umstand spiegelt sich auch in den bislang veröffentlichten themenverwandten Publikationen wieder. Beispielsweise beschrieb Zhang bei seinem 356 TNBC Patientinnen umfassenden Kollektiv neben weiteren Faktoren insbesondere einem histologischen Grading der Stufe 3 eine signifikante Reduktion des recidiv-free survivals [207]. Die Resultate von Qui et al. und seinem gemischten Kollektiv aus TNBC- und non-TNBC Patientinnen entsprechen denen von Zhang [140].

Andererseits beschreiben einige Studien, trotz hohem Grading, insbesondere bei aggressiven high-grade Tumoren eine signifikante Erhöhung der PCR Raten, welche dadurch zu einer deutlichen Prognosebesserung führen kann [23, 163].

Der **Proliferationsmarker Ki-67** wird nur bedingt als Teil der evidenzbasierten Empfehlung angesehen und gilt eher als unabhängiger prognostischer Faktor im Hinblick auf die Gesamtüberlebensrate. Entsprechend der aktuellen Leitlinien gilt eine Ki-67 Positivität von > 25 % eine signifikant schlechtere Prognose für das Mammakarzinom [85].

Einige Studien konnten jedoch einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer hohen Proliferationsaktivität und einer erhöhten Rate an erreichten pathologischen Komplettremissionen durch eine größere Chemosensitivität nach erfolgter neoadjuvanter Chemotherapie feststellen [97, 130].

Da diese Signifikanz jedoch - trotz vergleichsweise hoher Ki-67 Werte bei TNBC - bislang nicht in Relation mit diesem Mammakarzinomsubtyp nachgewiesen werden konnte, gilt Ki-67 nicht als eindeutiger Prognosefaktor [156, 176].

Diesem Umstand erschwerend hinzu kommt die bislang fehlende Standardisierung der Auswertung und Bestimmung eines Cut-off Wertes [37, 158].

Ein weiterer prädiktiver Faktor für die Erkrankung an einem triple-negativen Mammakarzinom ist zudem eine Mutation in einem der beiden **Hochrisikogene BRCA1 und 2**. Diese Abkürzungen stehen für die Tumorsuppressorgene BREast CANcer 1 und 2, welche autosomal-dominant vererbt werden. Beide bedeuten für die Genträgerin eine prognostisch signifikante Erhöhung des relativen Risikos für die Erkrankung an einem Mamma- und/ oder Ovarialkarzinom sowie weiteren Karzinomen und weisen eine starke Häufung in jüngeren Altersgruppen auf.

So fallen über 70 % der neu diagnostizierten Mutationen mit BRCA1/2 in die Altersgruppe unter 50 Lebensjahren (allein 44 % davon unter 40) [71]. Verschiedene Studien bestätigten ein erhöhtes Vorkommen von BRCA1 und BRCA2 Mutationen in an TNBC erkrankten Patientinnen, mit Mutationsprävalenzen von BRCA in etwa 10-30 % bei triple-negativen Studienpopulationen [40, 57, 71, 201].

In manchen Kohorten mit rein triple-negativen Patientenkollektiven konnte eine - verglichen mit anderen Mammakarzinomsubtypen - fast doppelt so hohe Prävalenz von BRCA1/2 Mutationen nachgewiesen werden [72].

Neben dem Risiko eines aggressiven und progressiven Krankheitsverlaufs kann eine Mutation mit BRCA1/2 jedoch auch einen prädiktiven Faktor beinhalten. So konnten verschiedene Studien nicht nur TNBC Patientinnen, aber insbesondere BRCA1/2 Mutationsträgerinnen mit TNBC, eine erhöhte Chance des Erreichens einer pathologischen Komplettremission nach einer neoadjuvanten Chemotherapie zusprechen [88, 111].

Ein prädiktiver Faktor beim TNBC stellen die **Tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TILs)** dar. Ihr Auftreten im resezierten Tumorgewebe korreliert positiv mit der Ansprechrates einer neoadjuvanten Chemotherapie bei TNBC. Das Erreichen der pCR wird allgemein als geeigneter Marker für ein erfolgreiches Therapieansprechen und eine damit einhergehende Prognoseverbesserung angesehen [104, 117].

Beispielsweise untersuchte eine multizentrische 3771 Patientinnen umfassende Studie der German Breast Cancer Group die Wahrscheinlichkeit des Erreichens einer pathologischen Komplettremission (pCR) bei mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelten Patientinnen in Abhängigkeit der Levels an TILs im Tumorinfiltrat. Beim triple-negativen Subtyp zeigte sich hierbei mit pCR Resultaten von 31 % bei niedrigen TIL-Werten im Vergleich zu 50 % bei hohen TIL-Werten die vergleichsweise stärkste Signifikanz bei allen beurteilten Brustkrebssubtypen [46].

Weitere Studien bestätigen die Relevanz von TILs als prädiktiven Biomarker bei TNBC mit ähnlich signifikanten Ergebnissen und belegen zusätzlich einen positiven Einfluss des Vorkommens von TILs auf das regressionsfreie- sowie das Gesamtüberleben [78, 112, 124].

Ibrahim et al belegte in einer Kohorte von 2987 early on stage TNBC Patientinnen eine 30 % ige Risikoreduktion hinsichtlich der kurz- und langfristigen Rezidiv Wahrscheinlichkeit. Zudem zeigte jede Erhöhung der TILs um 10 % eine um etwa 15-20 % reduzierte Mortalität sowie ein ebenso signifikant reduziertes regressionsfreies Überleben [84, 110].

In der aktuellen TNBC-Forschung als prognostisch und prädiktiv ebenso relevant diskutiert, ist die Bedeutung des von verschiedenen Tumorarten exprimierten **Programmed Death Ligands (PDL1)**, welcher, gebunden an das zelluläre Immunsystem der T-Zellen, diese inhibiert und somit die natürliche Immunantwort auf Tumorzellen schwächt.

Somit kann er als therapeutischer Angriffspunkt für monoklonale Antikörper, sogenannte Checkpoint-Inhibitoren, genutzt werden, welche nachweislich umso effektiver wirken, je höher die PDL1-Expression im entsprechenden triple-negativen Mammakarzinom [20, 56, 100] ist.

Ein bekannter Vertreter dieser Checkpoint-Inhibitoren ist der monoklonale Antikörper Atezolizumab, welcher die Migration, Proliferation und das Überleben von Tumorzellen hemmt. Gleichzeitig werden die Gene, welche mit der Apoptose von infiltrierten Zellen sowie der DNA-Reparatur assoziiert sind, gefördert [149]. Im Rahmen der IMpassion Studie konnte insbesondere in Kombination mit dem Zytostatikum Nab-Paclitaxel eine signifikante Verlängerung des regressionsfreien Überlebens, eine Reduktion der Mortalität sowie ein verstärktes Erreichen einer pathologischen Komplettremission bei lokal fortgeschrittenem beziehungsweise metastasiertem TNBC nachgewiesen werden [123, 153, 155]. Diese Wirkung zeigte sich jedoch bislang nur bei PDL-1-positiven Patienten.

Auch die **ethnische Herkunft** der TNBC-Patientinnen stellt in vielen Studien einen bedeutenden Prognosefaktor dar. Verglichen mit Frauen kaukasischer Herkunft weisen Patientinnen mit afrikanischer oder afroamerikanischer Herkunft nicht nur ein früheres Erkrankungsalter, sondern auch ein fortgeschrittenes Tumorstadium und eine höhere Metastasierungsrate auf [166]. Die American Cancer Society beschreibt eine um 42 % höhere Mortalität bei afroamerikanischen Frauen [48]. Neuere Studien beschreiben diverse Hypothesen hinsichtlich eines potenziellen metabolischen Einflusses auf die deutlichen Differenzen im Krankheitsverlauf sowie der Überlebensrate bei afrikanischen/ afroamerikanischen Frauen auf. Beispielsweise konnte Tayyari et al. bei verschiedenen Signalwegen im metabolischen Stoffwechsel (Glykolyse, Aminosäurenstoffwechsel, ATP-Stoffwechsel) signifikant höhere Umsätze, sowie erhöhte Konzentrationen an Cholin sowie dem intrazellulären Antioxidans Glutathion in TNBC Tumorgewebe von afroamerikanischen Frauen verglichen zu kaukasischen Frauen feststellen [184]. Beide beeinflussen nachweislich die Sensitivität und Ansprechrate auf Chemotherapien bei Brustkrebspatientinnen, sodass erhöhte Konzentrationen zur Aggressivität des TNBC in dieser Ethnie beitragen kann [53, 168].

Auffällig ist zudem der prozentual höhere Anteil von übergewichtigen Frauen unter den Patientinnen mit afrikanischer/ afroamerikanischer Herkunft, welcher in vielen Publikationen beschrieben wird [49, 166]. Insbesondere afroamerikanische Frauen weisen zudem mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie dem Diabetes mellitus und der arteriellen Hypertonie bedeutende Komorbiditäten auf, welche sich auch auf die Gesamtüberlebensrate auswirken [182]. Aber auch Studien mit gemischten Ethnien schreiben Patientinnen mit einem **hohen BMI**, oftmals bedingt durch eine ungesunde Lebensweise und ein geringes Bildungsniveau, ein erhöhtes Risiko für Karzinome vom triple-negativen Subtyp zu [29, 66] sowie einen möglichen negativen Einfluss auf die Wirkung von systemischen Therapieansätzen wie beispielsweise einer Chemotherapie [93].

## 2.1.3 Diagnostik

### Früherkennung

Zu den möglichen Maßnahmen der Brustkrebs-Früherkennung gehören - neben Aufklärungsgesprächen und Anleitungen zur eigenen Inspektion und Palpation der Brust - hauptsächlich die Mammographie und der Ultraschall.

Unter bestimmten Umständen können gewisse Einschlusskriterien zur Teilnahme an einem entsprechenden Hochrisikoprogramm des deutschen Konsortiums erfüllt sein und somit den Anlass für eine genetische Untersuchung hinsichtlich der Hochrisikogene BRCA1/2 geben.

Darunter zählen unter anderem eine familiäre Häufung von Mamma- und/oder Ovarialkarzinomen, ein Erkrankungsalter unter 36 Lebensjahren sowie an TNBC erkrankte Frauen im Alter von unter 60 Lebensjahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Hierzu existiert eine ausführliche Checkliste der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO).

Verschiedene Studien bestätigen die Notwendigkeit der regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung von TNBC bei oben benanntem familiären Risiko bei Erfüllen der geforderten Kriterien [71, 201]. Gemäß Engel et al liegt die Prävalenz von BRCA1/2 Mutationen unter den an TNBC erkrankten Patientinnen seines Kollektivs bei etwa 16 %, wobei 33 % auf die Altersgruppe 20-29 und nur 7 % auf die Altersgruppe 60-69 entfallen [57].

Patientinnen, bei welchen nach oben benannter genetischer Untersuchung eine Mutation in den BRCA1- oder BRCA2- Hochrisikogenen diagnostiziert wurde, zählen gemäß der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) zu den Hochrisikopatientinnen. Ihnen wird die Teilnahme an einem intensiven Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm (IFNP - Deutsches Konsortium für hereditären Brust- und Eierstockkrebs) empfohlen.

Hierbei wird in engmaschigen halbjährlichen bis jährlichen Kontrollen ab dem 25. Lebensjahr neben der klinischen Untersuchung, der Sonographie und der Mammographie (ab dem 40. Lebensjahr) auch die MRT eingesetzt, welche mit einer Sensitivität von etwa 90 % eine bedeutende Rolle in der Diagnostik einnimmt [22]. Zudem stellt der Einsatz der MRT für die Patientinnen eine schonende Alternative zur belastenden ionisierenden Strahlung der Mammographie dar.

### Diagnostik

Neben der klinischen Diagnostik, bestehend aus Inspektion und Palpation, stehen Frauen mit Mammakarzinom bzw. suspekten Befunden folgende nichtinvasive und invasive diagnostische Methoden zur Verfügung:



Die Mammographie, die Mamasonographie, die Kontrastmittel-Magnetresonanztomographie sowie die invasive Stanz- oder Vakuumbiopsie .

### Mammographie

Die Mammographie ist das diagnostische Mittel der Wahl bei Frauen ab 40 Jahren und suspektem Befund. Für diese Altersgruppe belegen viele Studien eine gute Sensitivität und Treffsicherheit von 85-90 % [122, 133, 169]. Bei Frauen unter 40 Jahren wird sie erst eingesetzt, wenn die klinische Untersuchung, die Sonographie und die auch manchmal hinzugezogene perkutane Biopsie einen suspekten Befund nicht eindeutig verneinen konnten. Das liegt unter anderem daran, dass im jüngeren, zumeist dichteren Drüsengewebe die Sensitivität der Mammographie abnimmt und zugleich die Belastung durch die Röntgenstrahlung zunimmt [128, 169]. Gerade diese Problematik betrifft jedoch insbesondere an TNBC erkrankte Patientinnen, welche häufig im vergleichsweise jüngeren Alter erkranken [80]. Eine schlechte Beurteilbarkeit des jungen dichteren Brustdrüsengewebes bei TNBC Patientinnen erschwert die exakte Diagnostik mithilfe der Mammographie sehr.

Trotz ihrer häufig bereits fortgeschrittenen Tumorgröße beschreiben manche Studien sogar eine Dunkelziffer von bis zu 18 % an mammographisch nicht detektierbaren TNBC Karzinomen [197, 202]. Begründet wird dies unter anderem mit einem vergleichsweise reduzierten Vorkommen von Mikrokalk bei TNBC, welcher vorwiegend als ein Indikator für eine Präkanzerose (DCIS) gesehen wird. In Kombination mit niedrigen DCIS-Raten bei TNBC, könnte dies ein weiterer Hinweis für das aggressive Wachstum triple-negativer Tumore und ihrem schnellen Übertritt in ein invasives Stadium sein [202].

Paradoxerweise weisen viele triple-negative Karzinome mammographisch jedoch wenige oder teilweise keine der typischen verdächtigen Merkmale (inhomogene/ nicht abgrenzbare Form, unscharf begrenzte Randkonturen) auf, sodass der Sonographie - nicht nur allein des Alters wegen, auch aufgrund einer erhöhten Brustdichte bei älteren Patientinnen - eine entscheidende diagnostische Relevanz zukommt [50, 202].

### Sonographie

Die Sonographie der Mamma dient der Abklärung unklarer Befunde der Mammographie sowie der Magnetresonanztomographie der Beurteilungskategorien 0, III, IV und V [131, 133].

Weitere mögliche Indikationen für die Sonographie stellt gemäß der aktuellen Leitlinie (Februar 2020) der Einsatz bei einem erhöhten Brustkrebsrisiko, aber insbesondere bei symptomatischen Patientinnen unter 40 Lebensjahren, einem dichten Brustdrüsengewebe oder familiärer Belastung (siehe Kapitel 2.1.3 Früherkennung) dar [133, 152].

Dies ist unter anderem bei TNBC Patientinnen der Fall, welche häufig jung erkranken, sodass die Sonographie hier zu einer Erhöhung der Sensitivität führen kann [50, 133].

Allerdings ist sie verglichen mit der Mammographie auch mit einer höheren Rate an falsch-positiven Ergebnissen und Biopsien im Rahmen von Kontrolluntersuchungen verbunden, bei einer bisher nicht belegbaren signifikanten Reduktion der Mortalität [120, 179].

Zu der vermehrten Wahrscheinlichkeit an falsch negativen Befunden kommt erschwerend der Umstand dazu, dass triple-negative Karzinome teils sonographisch benigne im Sinne eines runden/ ovalen gut abgrenzbaren Befundes mit einer Schallverstärkung ähnlich einer Zyste oder eines weiteren gutartigen Befundes imponieren können [50].

Bei bereits erfolgter Diagnostik und Therapie stellt die Mammasonographie die Standardbildgebung im Rahmen der Nachsorge dar.

### Kontrastmittel-MRT

Die Magnetresonanztomographie kommt in der Mammakarzinom Diagnostik zumeist erst zum Einsatz, wenn ein unklarer Befund weder mithilfe der Mammographie, der Sonographie oder der perkutanen Biopsie, beispielsweise aufgrund einer schwer erreichbaren Lokalisierung oder multipler Befunde, konkret zugeordnet werden kann [147]. Auch bei familiärer Vorbelastung sowie ggf. zum Ausschluss eines Rezidivs findet sie Verwendung.

Des Weiteren kann sie bei suspekten Tastbefunden mit unzureichenden korrelierenden Befunden in der Mammographie und/ oder der Sonographie ergänzend eingesetzt werden. Ebenso sinnvoll ist sie bei einem benignen Ergebnis nach erfolgter perkutaner Stanzbiopsie bei jedoch auffälligem Korrelat in der bildgebenden Diagnostik [19].

Magnetresonanztomographisch konnten im Hinblick auf die oben benannten Herausforderungen in der mammographischen und sonographischen Darstellung von TNBC Befunden triple-negative Karzinome recht gut anhand verschiedener Merkmale nachgewiesen werden.

Typische Befunde beschreiben vergleichsweise große (meist T2 oder größer), rundliche Tumore mit scharf begrenzten Randkonturen [31, 142]. Zudem zeigen diese teilweise eine für maligne Tumore typische Signalverstärkung der Tumorränder mithilfe eines Kontrastmittels (Ring enhancement), sowie einen raschen Signalanstieg mit anschließendem Washout Phänomen [31, 50].

Weitere Eigenschaften entsprechend der Histologie von TNBC - in etwa 90 % der Fälle sind es invasiv lobuläre Karzinome - sind zentrale nekrotische Zonen und eine hohe intratumorale Signalverstärkung [50, 189].

## Biopsie

Die Biopsie zur histopathologischen Diagnosesicherung richtet sich zumeist nach der Bildgebung, welche den Befund am sichersten darstellt. Dabei ist die sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie bei sonographisch gut sichtbarem aber zunächst mammographisch detektiertem Befund und suspekten Lymphknoten das Mittel der Wahl [42].

Sie ermöglicht die Detektion wichtiger therapierelevanter Parameter wie unter anderem des Tumortyps, des Gradings, des Hormonrezeptorstatus, des HER2/neu Status und der prozentualen Höhe von Ki-67.

Ist der Befund durch seine geringe Größe nicht tastbar bzw. nur mammographisch durch Mikroverkalkungen ohne begleitenden Herdbefund nachweisbar, gibt es die Möglichkeit, diesen im Rahmen eines MRT oder unter mammographischer Sicht und Lokalanästhesie mithilfe eines Mammotoms bei einer Vakuumbiopsie zu untersuchen.

Dies ermöglicht nicht nur eine deutlich zuverlässigere Diagnostik, verglichen mit der rein radiologischen BI-RADS Beurteilung, sondern erspart den Patientinnen auch die operative Entnahme eines ggf. benignen Befundes unter Vollnarkose. Anschließend wird das gewonnene histopathologische Ergebnis mit dem Korrelat der bildgebenden Methoden und der klinischen Verdachtsdiagnose verglichen.

### **2.1.4 Therapie**

Grundsätzlich lassen sich die Möglichkeiten zur Behandlung des triple-negativen Brustkrebses in dieselben drei großen Bereiche unterteilen, welche auch zur Therapie des regulären Mammakarzinoms verwendet werden [205]. Dazu zählen der medikamentöse Ansatz, die Chirurgie sowie die Strahlentherapie, welche je nach Lokalbefund und molekularem Subtyp eingesetzt werden.

Obwohl die Chemotherapie - allen voran im neoadjuvaten Regime gefolgt von einer Operation - als einzige wirksame systemische Therapie beim triple-negativen Mammakarzinom angesehen wird, gilt es bei der Therapieplanung die Heterogenität des TNBC miteinzubeziehen. Insbesondere im kurativen Setting bei sehr kleinen Tumoren (pT1a) kann nach ausführlicher Risikoabwägung auf eine Chemotherapie verzichtet und eine alleinige operative Herangehensweise erwogen werden.

## **Systemische Therapien**

### Chemotherapie

In der Therapie des TNBC stellt die Chemotherapie einen Grundpfeiler des Therapiekonzepts dar. Zu den wenigen Ausnahmen zählen die ausdrückliche Ablehnung im Sinne des Patientenwunsches sowie recht kleine, gut begrenzte und operable Tumore der Kategorie pT1a ohne erhöhtes Risiko (Grading 3, ER/PR negativ, Ki-67 hoch ( $\geq 25\%$ )).

Sowohl das adjuvante als auch das neoadjuvante Chemotherapieregime kommen beim TNBC zum Einsatz. Eine neoadjuvante Chemotherapie (präoperativ) gilt jedoch als Standardtherapie beim triple-negativen Mammakarzinom sowie bei den primär inoperablen, lokal fortgeschrittenen und inflammatorischen Mammakarzinomen.

Zwar sind beide Therapieverfahren, prä- und postoperativ, im Hinblick auf die Gesamtüberlebensrate gleichwertig, allerdings kann die neoadjuvante Chemotherapie mehr BETs bei ansonsten nur schwer operablen Tumoren ermöglichen und senkt die Anzahl an axillären Lymphonodektomien [60, 95, 190]. Zudem ist der Wirkungseffekt bei hormonrezeptornegativen Mammakarzinomen am höchsten mit guten bis sehr guten Prognosestellungen bei Erreichen einer pathologischen Komplettremission [38]. Sollte dies nicht der Fall sein, ermöglicht das neoadjuvante Chemotherapieregime die Möglichkeit der individuellen Gestaltung der post-neoadjuvanten Therapie mittels des Zytostatikums Capecitabin (Xeloda, siehe unten) [192].

Die neoadjuvanten Therapien beinhalten unter anderem ein Taxan und ein Anthrazyklin, bei einer Therapiedauer von 18-24 Wochen (6-8 Zyklen). Dabei hat sich die Langzeit-Analyse der E1199-Studie mit dem Therapieschema vier Zyklen EC (Epirubicin/Cyclophosphamid) - bei aggressiven Tumoren und einem jungen Alter in zwei-wöchigen Abständen - gefolgt von 12 Zyklen Paclitaxel durchgesetzt [172].

Der zusätzliche Einsatz von platinhaltigen Chemotherapeutika zur Reparatur von DNA-Schäden zeigte insbesondere bei BRCA assoziierten Mammakarzinomen eine gute Wirksamkeit. Die hereditäre Komponente des TNBC mit Verbindungen zu BRCA-Mutationsträgerinnen - gemäß verschiedener Studien sind etwa 10- 30 % der BRCA assoziierten Karzinome triple-negativ - führte daher zur Annahme einer ähnlich guten Ansprechrate bei triple-negativen Mammakarzinomen [57, 71, 105]. Sowohl die Gepar-Sixto-Studie der German-Breast-Group als auch ihr amerikanisches Äquivalent CALGB bestätigten diese und konnten eine um 10 % gesteigerte Rate des Erreichens einer pathologischen Komplettremission (pCR) nachweisen [111, 167].

Erfolgsversprechende Ergebnisse hinsichtlich eines verlängerten rezidivfreien Überlebens und des häufigeren Erreichens der pCR bei metastasiertem TNBC ergab zudem der Austausch des konventionellen Paclitaxels durch die albumingebundene und besser wasserlösliche Nanoversion Nab-Paclitaxel [153].

Des Weiteren belegen zahlreiche Studien, dass die beiden Taxane Paclitaxel und Docetaxel insbesondere bei triple-negativen Patienten ein sehr gutes Wirkungsergebnis erzielen und die chemotherapeutische Effektivität bei hormonrezeptorpositiven Karzinomen sogar übersteigt [115, 205].

Dass diese Tatsache auch auf die Anthrazykline Doxorubicin und Cyclophosphamid zutrifft, verdeutlicht noch stärker das von manchen Studien als triple-negatives Paradox bezeichnete Phänomen. Gerade triple-negativen Patientinnen wird bei Erreichen einer pathologischen Komplettremission (ypT0 ypN0/pN0) eine gute Langzeitprognose zugesagt [193].

Bei Nichterreichen der pathologischen Komplettremission nach durchgeführtem neoadjuvanten Taxan/Anthrazyklin-Regime kann mittels des Zytostatikums Capecitabin (Xeloda) in einer adjuvanten Therapie eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens erreicht werden [90, 116].

Diese Therapieoption stellt einen weiteren entscheidenden Vorteil des neoadjuvanten gegenüber einem rein adjuvanten Behandlungsansatz dar.

### Checkpoint Inhibitoren

Neuere Studien hinsichtlich der Immuntherapie bei TNBC zeigen vielversprechende Therapieansätze rund um die Wirkung von sogenannten Checkpoint-Inhibitoren. Es handelt sich hierbei um monoklonale Antikörper, wie beispielsweise Atezolizumab oder Durvalumab, welche zielgerichtet an dem Programmed death Liganden (PDL1) wirken, einem Transmembranprotein, welches mit hoher Affinität an T-Zellen bindet und somit das körpereigene zelluläre Immunsystem hemmt.

Kombiniert im Chemotherapieregime mit Nab-Paclitaxel konnte nicht nur das Gesamtüberleben, sondern auch das Mortalitätsrisiko bei metastasiertem TNBC signifikant gesenkt werden (IMpassion Studie) [65, 149, 153, 155].

Eine weitere therapeutische Möglichkeit für Patienten mit metastasiertem Brustkrebs bei einer nachgewiesenen BRCA Mutation besteht in den poly (adenosin diphosphat-ribose) polymerase Inhibitoren (PARP-Inhibitoren), allen voran Olaparib und Talazoparib, welchen in der adjuvanten Monotherapie signifikante prognostische Resultate hinsichtlich eines verlängerten rezidivfreien Überlebens sowie der Risikoreduktion einer Krankheitsprogression oder Mortalität von bis zu 42 % zugesprochen werden können (Olympia Studie) [108, 145].

Doch auch für nicht metastasierte TNBC-Patientinnen wird eine Optimierung der derzeitigen Therapiemöglichkeiten angestrebt. So beschäftigt sich die seit Juni 2018 laufende randomisierte und doppelblinde Gepar douze Studie mit dem Einsatz des oben benannten molekularen Antikörpers Atezolizumab oder einem Placebo, kombiniert mit einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Paclitaxel weekly. Dies erfolgt in Kombination mit Carboplatin und anschließender erneuter adjuvanter Monotherapie mit Atezolizumab oder einem Placebo. Nach Abschluss der derzeit noch andauernden Rekrutierungsphase kann mit ersten Ergebnissen gerechnet werden.

Ein weiterer Ansatz ist die Kombination einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel und dem Antikörper Pembrolizumab bei frühen (Stadium 2 oder 3) TNBC-Erkrankten, bei dem die Pembrolizumab erhaltene Studiengruppe einen signifikant höheren Anteil an pathologischen Komplettremissionen vorweisen konnte als die zweite Placebo-einnehmende Patientengruppe [154].

## **Operative Therapie**

Entsprechend der generellen Empfehlung basiert die Therapie für alle nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome auf der Tumorresektion in Sano mit einem nachweisbar tumorfreien Schnittrand (R0- Status) [147]. Prognostisch wichtig ist hierbei der Resektionsrandstatus, da zwischen ihm und der Lokalrezidivrate ein signifikanter Zusammenhang besteht [26].

Allgemein wird die brusterhaltende Therapie (BET) von der radikalen Mastektomie unterschieden. Nachdem randomisierte klinische Studien gezeigt haben, dass die BET der Mastektomie hinsichtlich der Überlebensrate gleichgestellt ist, setzte sich in der Praxis die BET als bevorzugte operative Wahl durch [191]. Während sich die BET vor allem bei lokal begrenzten invasiven Karzinomen sowie bei solchen mit günstiger Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen eignet, wird die Mastektomie bevorzugt z.B. bei multizentrischen, inflammatorischen, kalzifizierten Karzinomen, sowie einer nicht erreichbaren Resektion in Sano durchgeführt [98].

Insbesondere bei triple-negativen Karzinomen in einem frühen Stadium erwies sich das kombinierte Therapieschema aus BET und adjuvanter Radiotherapie als prognostisch günstiger im Vergleich zu einer Mastektomie mit/ohne darauf folgender Radiotherapie [196].

Bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen wird jedoch sowohl bei Gesunden als auch Erkrankten nach entsprechender Aufklärung und Rücksprache mit der Patientin und unter Berücksichtigung der Gesamtprognose eine Risikoreduktion mittels einer kontralateralen/ bilateralen Salpingo-Oophorektomie und Mastektomie angestrebt. Je nach Studie konnte das Risiko des Versterbens an einem Rezidiv bzw. einer kontralateralen Zweiterkrankung um bis zu 48 % gesenkt werden [51, 77, 121]. Bei vorliegender Mutation ist also eine intensive Aufklärung der Patientin hinsichtlich des Nutzens und Risikos eines solchen präventiven Eingriffs sowie eventuell eine psychologische Betreuung wichtig.

## Strahlentherapie

Entsprechend der aktuellen Leitlinienstandards gibt es derzeit kaum eine Patientengruppe (Ausnahmen: nach Ablatio, T1/T2 oder pN0) oder spezifische Subtypgruppe eines Mammakarzinoms, die nicht von einer (postoperativen) Radiotherapie profitieren würde [61, 161]. Daher findet diese auch bei TNBC Patientinnen ihren Einsatz. Zudem werden standardmäßig alle Lymphabflussgebiete mitbestrahlt (siehe Leitlinien Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie Mamma (AGO Mamma)) [151].

Der Goldstandard ist die perkutane Homogenbestrahlung (4-6 MV), die in der Regel um eine Boostbestrahlung (50- 50,4 Gy) erweitert wird. Diese konnte zu einer nachgewiesenen Reduktion der brustkrebspezifischen Mortalität bei vielen Patientinnen führen (mit verstärkter Wirkung bei pN1 Patientinnen) [21, 35, 161]. So konnte Chen et al. insbesondere bei der high-risk Kategorie seiner Kohorte an TNBC Patientinnen (T 3-4, pN1-2) das signifikante bessere overall als auch disease-free survival nachweisen [35].

Zudem senkt sie die Lokalrezidivrate in allen Altersgruppen, wobei hier der Langzeiteffekt vermehrt bei jüngeren Patientengruppen nachgewiesen werden konnte [99].

Dies kommt den vergleichsweise früh betroffenen TNBC Patientinnen zugute.

Zudem zeigen sich bei ihnen vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich des Überlebensvorteils bei Einsatz einer adjuvanten Radiotherapie. Sowohl das brustkrebspezifische als auch das Gesamtüberleben waren signifikant verbessert [206].

Eine weitere Möglichkeit zum Schutz vor Lokalrezidiven besteht in einer Boostbestrahlung im Rahmen einer Brachytherapie [94].

## 2.2 Eigene Fragestellung

Das triple-negative Mammakarzinom stellt in vielerlei Hinsicht ein Hochrisikokarzinom dar.

Diverse Tumoreigenschaften wie das schnelle Wachstum, das vergleichsweise junge Erkrankungsalter vieler Patientinnen sowie das stark erhöhte Risiko, Rezidive und Metastasen auszubilden, bedeuten für nicht wenige Betroffene schon bei der Diagnosestellung prognostisch ungünstige Bedingungen für eine kurative Therapie.

Zu dem fehlenden Ansprechen auf eine gezielte endokrine Therapie hinzu kommt die heterogene Verteilung des TNBC mit verschiedenen Subtypen, welche eine gezielte systemische Therapie zusätzlich erschwert. Auch die Möglichkeit einer operativen Tumorentfernung besteht bei manchen Befunden erst nach einer zytostatischen Verkleinerung mithilfe einer neoadjuvanten Chemotherapie. Ein möglicher Ansatz zum Verständnis sowie zur potenziellen Beeinflussung des Auftretens und des Verlaufs dieser vielschichtigen und aggressiven Erkrankung ist daher die Erforschung verschiedener potenzieller Risikofaktoren. Viele bereits veröffentlichte themenbezogene Studien beschäftigten sich intensiv mit allgemeinen prognostischen und prädiktiven Faktoren wie beispielsweise dem Alter und dem Nodalstatus.

Doch wie prognostisch aussagekräftig sind persönlich modifizierbare Lebensstilfaktoren wie der BMI oder der regelmäßige Konsum von Genussmitteln? Inwiefern wirken sie sich auf das Gesamtüberleben oder das Entstehen von Rezidiven aus? Und welchen Einfluss haben sie auf gängige Therapieregime beim triple-negativen Mammakarzinom wie etwa der neoadjuvanten Chemotherapie?

Ziel dieser retrospektiven Studie an einem Kollektiv aus 197 an TNBC erkrankten Patientinnen aus dem klinikinternen Dokumentationssystem der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin der Universitätsklinik des Saarlandes ist daher die Untersuchung des Einflusses des BMI, des Konsums von Nikotin und Alkohol, der körperlichen Betätigung und weiterer Lebensstilfaktoren auf die Prognose sowie die Ansprechrate einer neoadjuvanten Chemotherapie beim triple-negativen Mammakarzinom.



## **3. Materialien und Methoden**

### **3.1 Materialien**

#### **3.1.1 Patientengut und Einschlusskriterien**

Das Patientenkollektiv umfasst die medizinischen Daten aus Krankenakten zu insgesamt 197 Patientinnen, welche an einem triple-negativen Mammakarzinom erkrankt sind und in den Jahren 2004 bis 2018 in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin der Universitätsklinik des Saarlandes diagnostiziert und behandelt worden sind.

Das Therapieregime, je nach Patientin individuell kombiniert, setzte sich zusammen aus chirurgischer und/ oder adjuvanter oder neoadjuvanter chemotherapeutischer sowie radiochemischer Behandlung.

Im Sinne eines retrospektiven Studiendesigns wurden die Daten mit Hilfe des klinikinternen Dokumentations- und Arbeitssystems SAP erhoben. Anhand der Patientenakten wurde die Krankheitsgeschichte so weit wie möglich zurückverfolgt. Zeitlicher Endpunkt der Studie hinsichtlich der Daten zum Überleben und letztem bekannten Follow-up war der 10. Oktober 2018.

Zu diesem Zeitpunkt waren 51 von insgesamt 197 Patientinnen verstorben und 146 Patientinnen am Leben. Patientinnen mit einem „lost to follow-up“ wurden in der Statistik mit ihrem zuletzt dokumentierten Behandlungs- oder Beobachtungsdatum aufgeführt. Sofern keine weiteren Informationen bei entsprechenden Meldeämtern vorlagen, flossen sie als lebend eingestuft in die Studie mit ein.

Da das Ziel dieser Studie die retrospektive Beobachtung und Analyse eines Kollektivs erkrankter Personen hinsichtlich möglicher Einflussvariablen ist, entspricht das hier verwendete Studiendesign dem einer Fall-Kontrollstudie.

Zu den Einschlusskriterien gehört neben der Therapie in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin der Universitätsklinik des Saarlandes auch die Diagnostik des Mammakarzinoms als triple-negativ.

Dieser Subtyp ist durch die - im Rahmen einer histopathologischen Auswertung durch einen erfahrenen Pathologen festgestellten - Negativität (Expression  $<1\%$ ) der beiden Hormonrezeptoren Östrogen und Progesteron sowie einer fehlenden Überexpression des epidermalen Wachstumsfaktors HER2/neu definiert.

Ein weiterer Filter während der Datenerhebung- und Auswertung war das Fehlen von Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Die Entwicklung eines Rezidivs oder von Metastasen im Verlauf der Erkrankung stellte jedoch kein Ausschlusskriterium dar.

## 3.2 Methoden

### 3.2.1 Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte aus den im klinikinternen Dokumentationssystem SAP hinterlegten Arztbriefen, Dokumenten und Befunden der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin, der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie sowie dem Institut für Allgemeine und Spezielle Pathologie.

Folgende klinische Daten wurden hierbei ermittelt:

- Name und Geburtsdatum (im Verlauf anonymisiert)
- Diagnosedatum und Alter bei Diagnosestellung
- Hormonrezeptor- sowie HER2/neu-Status
- Ki-67- Wert in Prozent
- Größe des klinischen Tastbefundes
- Mammo- und/ oder sonographisch festgestellt: Diameter und Volumen des Befundes/ suspekter Lymphknoten
- Tumorstadium, Nodalstatus und Auftreten von Fernmetastasen (ja/ nein) (gemäß TNM-Klassifikation), klinisch (cT) und histopathologisch (pT)
- Grading
- Auftreten und Diagnosedatum eines Rezidivs und/oder einer späteren Metastasierung
- BMI (untergewichtig, normal, übergewichtig, adipös)
- Gewichtsschwankungen (inklusive Zu-/Abnahmen in kg)
- Körperliche Betätigung (in Stunden pro Woche)
- Konsum von Nikotin (in py)
- Konsum von Alkohol (in Gramm pro Woche)
- Anzahl der Schwangerschaften
- Chemotherapieregime
- Erhalt einer neoadjuvanten Chemotherapie (inklusive postoperativem Status (sonographisch und pathologisch bestimmtem Diameter/ Volumen des Tastbefundes/ der Lymphknoten)/ Erreichen einer pathologischen Komplettremission ypT0 ypN0/pN0)
- Todesdatum falls verstorben
- Letzte Untersuchung im SAP (Follow-up Klinik)
- Letzte Untersuchung in der Universitätsfrauenklinik (Follow-up Gyn)

Das geschützte onkologische Datenbanksystem ODSEasy zur Dokumentation von Therapien und Krankheitsverläufen senologischer Erkrankungen, insbesondere das Mammakarzinom betreffend, ermöglichte die Vervollständigung vieler Patientendaten.

Mit dem Ziel eines umfassenden Erkenntnisgewinns wurden alle verfügbaren Daten hinsichtlich der individuellen Tumorkriterien, der Diagnostik und der Therapie zusammengetragen und ausgewertet. Zu den erfassten Kriterien gehören, neben dem **Alter** bei Diagnosestellung, auch das zuletzt dokumentierte Behandlungsdatum sowie das **Todesdatum**, sofern dieses innerhalb des Zeitraums der Datenerfassung lag und in den klinikinternen Patientenakten verzeichnet war.

Zudem wurde, sofern diagnostiziert, die Entwicklung von **Rezidiven und Metastasen** mit entsprechendem Diagnosedatum herausgefiltert. Unter Lokalrezidiven zählten hierbei jegliche lokale bzw. lokoregionale Rezidive in der ipsilateralen Brust oder Thoraxwand, der umliegenden Hautareale sowie der regionalen Lymphabflussgebiete [147].

Die Metastasenfreiheit (M0) am Datum der Diagnosestellung stellte jedoch eines der Einschlusskriterien in unserem Kollektiv dar.

Ein weiteres Einschlusskriterium war der negative Status nicht nur der beiden **Hormonrezeptoren** Östrogen und Progesteron sondern auch des Wachstumsfaktors HER2/ neu. Diese Negativität wird von Seiten der Pathologen bei einem Score von 0 und 1+ oder 2+ (mittels einer negativen Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)) beschrieben. Nur Tumore des Scores 3+ oder 2+ (mit positiver FISH) gelten als positiv und können eine ausreichend hohe Ansprechrate vorweisen, um eine antikörpergestützte Therapie zu rechtfertigen. Geringere negative Scorewerte zeigen im untersuchten Patientenkollektiv die unter Kapitel 4.1.2 aufgeführte Häufigkeitsverteilung.

Neben der **TNM-Klassifikation** wurden auch der Tastbefund und die sonographische Untersuchung des Tumors/der Tumoren und der Lymphknoten vor und nach erfolgter chemotherapeutischer Behandlung erfasst.

Die Tumorgöße wurde gemäß der T-Klassifikation den verschiedenen Tumorstadien zugeteilt. Ihre prätherapeutische Erhebung erfolgte klinisch im Rahmen einer Mammasonographie, Mammographie oder Magnetresonanztomographie (cT). Postoperativ ergab sich die Klassifikation aus der histopathologischen Untersuchung des OP-Präparats (pT).

Der Nodalstatus wurde entsprechend der N-Klassifikation zusammengefasst.

Prätherapeutisch ergibt sich die N-Klassifikation im Rahmen der klinischen Untersuchung und durch bildgebende Verfahren (cN). Die Klassifizierung pN bedeutet ein Nodalstatus nach erfolgter histopathologischer Untersuchung von intraoperativ resezierten Lymphknoten.

Ein besonderes Augenmerk wurde auf das **Chemotherapie Regime** gelegt.

Patienten, welche eine Chemotherapie nach neoadjuvantem Therapieschema erhalten haben, wurden herausgefiltert und gesondert auf das Eintreten einer postoperativ **pathologisch gesicherten Komplettremission (ypT0 ypN0/pN0)** untersucht.

Die unter Kapitel 4.1.4 aufgeführten Abbildungen zeigen die Häufigkeitsverteilung des ypT- und des ypN- Status in der untersuchten Gruppe der neoadjuvant behandelten Patientinnen. Die Bezeichnung ypX weist darauf hin, dass nach erfolgter Chemotherapie und Operation keine, bzw. keine erneute histopathologische Untersuchung der Lymphknoten (oder des Tumors) vorgenommen wurde und/ oder diese eventuell schon prätherapeutisch entnommen worden sind. Eine detaillierte Auswertung der Ansprechrates der neoadjuvanten Chemotherapie erfolgt in Kapitel 4.3.

Auch der Proliferationsmarker **Ki-67** wurde als Prozentwert erfasst. Aufgrund bislang fehlender internationaler Standards bezüglich der Wertung bei TNBC erfolgte die Übernahme des im Rahmen der aktuellen Leitlinien festgelegten Cut-Off Werts beim Mammakarzinom. Dieser spricht Brustkrebspatientinnen mit Ki-67 Werten von  $> 25\%$  ein erhöhtes Krankheitsrisiko zu.

Ein weiterer Bestandteil der Analyse war das histopathologische **Grading**.

Je nach Differenzierungsgrad des Tumorgewebes - ermittelt über die Tubulusausbildung, die Kernpolymorphie und die Mitoserate - erfolgte die Einteilung gemäß des errechneten Summenscores in folgende Schweregrade:

- G1 = gute differenziert
- G2 = mäßig differenziert
- G3 = schlecht differenziert

Nach erfolgter statistischer Auswertung ergab sich folgende Aufteilung:

Im untersuchten Patientenkollektiv fanden sich die schlecht differenzierten Tumore am häufigsten.

Da der Fokus der Datenerfassung auf der Recherche der individuellen Lebensstilfaktoren lag, diese jedoch nur in Einzelfällen in den Patientenakten aufgeführt waren, wurde ein gesonderter Fragebogen für die Patienten zusammengestellt. Dieser wurde durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums des Saarlandes genehmigt und dieser Studie als Anhang beigelegt.

Aus der Körpergröße und dem Gewicht der Patienten wurde der **BMI** (Body-Mass-Index) errechnet und in den vier Kategorien untergewichtig (BMI 16-18,5), normal (BMI 18,5-25), übergewichtig (BMI 25-30) und adipös (BMI  $> 30$ ) getrennt aufgeführt.

Zudem wurden eventuelle **Gewichtsschwankungen** erfragt. Mögliche Gewichtsschwankungen im Verlauf der Erkrankung wurden bei positiver Rückmeldung detaillierter erfragt.

Sowohl bei einem Gewichtsverlust als auch einer Gewichtszunahme erfolgte die Notierung des Gewichts in Kilogramm, wobei ein Cut-off von drei kg festgelegt wurde. Statistisch ausgewertet wurden die Schwankungen als reine Gewichtsgröße, unabhängig von der Zu- oder Abnahme der Patientin.

Ein weiterer Lebensstilfaktor stellte die sportliche Betätigung dar, welche ebenso im Rahmen des Patientenfragebogens erfragt wurde und als „regelmäßig“ (zwei-drei/Woche) und „kein Sport“ in die Analyse miteinfluss.

Da der **Konsum von Nikotin und Alkohol** anamnestisch nur lückenhaft erhoben bzw. in den Patientenakten aufgeführt wurde, war er ein wichtiger Faktor des Fragebogens.

Erfragt wurde neben dem aktuellen Status als Raucher oder Nichtraucher auch die Häufigkeit des Konsums im Sinne der Anzahl der Packyear erfragt. Bezüglich des Alkohols erfolgte die Erfragung der Menge sowie der Sorte des konsumierten Alkohols und nach anschließender Berechnung die Kategorisierung in mehr bzw. weniger 100 Gramm Alkoholkonsum pro Woche.

Ein weiterer Bestandteil des Fragenkatalogs war die **Anzahl der Schwangerschaften**. Analysiert wurde hierbei der Status Schwangerschaft ja/ nein sowie separat gruppiert in Anzahl 1- 2, > 3 sowie keine Schwangerschaft.

### 3.2.2 Statistik

Die Erfassung und Gliederung der oben genannten Daten erfolgten mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel 2010. Für die deskriptiv-statistische Auswertung der bis zum Endpunkt der Studie - dem 10.10.2018 - erhobenen Daten wurde das Statistik- und Analyseprogramm SPSS verwendet.

Entsprechend der unter der Rubrik „Datenerfassung“ benannten Suchkriterien erfolgte eine detaillierte Untersuchung der einzelnen Kategorien hinsichtlich ihrer absoluten und relativen Häufigkeitsverteilung. Des Weiteren erfolgte eine für jeden Faktor getrennt erhobene Auswertung des Einflusses auf das disease-free survival (keine Rezidive), auf das overall survival (Gesamtüberlebensrate) sowie auf die Ansprechrquote und das Erreichen einer pathologisch gesicherten Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie.

Das festgelegte Konfidenzintervall betrug die für klinische Studien üblicherweise angenommenen 95 % mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % und gilt für alle Statistikmethoden, welche im Rahmen dieser Studie verwendet wurden. Demzufolge wurde die Nullhypothese bei einem Intervallwert von  $p > 0,05$  als zutreffend erklärt und angenommen und bei  $p < 0,05$  widerlegt und abgelehnt.

Als Nullhypothese wurde angenommen, dass bei ihrem Zutreffen kein signifikanter Einfluss der Lebensstilfaktoren auf die Gesamtüberlebensrate und rezidivfreie Überlebensrate oder das Ansprechen einer neoadjuvanten Chemotherapie besteht.

Bei der Auswertung kamen verschiedene standardisierte statistische Methoden zum Einsatz, deren Bedeutung in den folgenden Absätzen genauer erläutert wird:

### **Die Kaplan-Meier-Kurve**

Zur Analyse der Überlebenszeiten wurde die Methode der Kaplan-Meier-Kurve verwendet.

Die Feststellung der tatsächlichen Überlebenszeit in einem bestimmten Patientenkollektiv ist schwer zu ermitteln, da sie leicht zu beeinflussenden Variablen unterliegt. Der unterschiedliche Zeitpunkt bei Studieneintritt, der unerwartete Studienabbruch oder der Status des „lost to follow up“ erschweren die Bestimmung der Überlebenszeit anhand des dadurch oft nicht erreichten oder ermittelbaren Todeszeitpunkts als statistischem Endpunkt der Kurve. Für die Berechnung der Kaplan-Meier-Kurve ist jedoch kein gemeinsames Studieneintritts- oder Austrittsdatum von Nöten.

Da die Ermittlung der Überlebenszeitprognose unabhängig von oben benannten Ereignissen erfolgt, ermöglicht sie insbesondere in gemischten, nicht selektierten Studienkollektiven wie diesem eine gute Wahrscheinlichkeitsberechnung der Überlebensraten [68, 144].

Die Kurven ermöglichen die bildliche Darstellung der Wahrscheinlichkeit, nach welchem Zeitraum (Monate) das untersuchte Kollektiv noch lebt und das Zielereignis (Tod) noch nicht eingetreten ist. Dabei wird die kumulierte Überlebensrate in Prozent auf der Y-Achse, die Überlebenszeit in Monaten auf der X-Achse dargestellt. Ist eine Patientin über den Beobachtungszeitraum hinaus noch als lebend gemeldet, wird ihre Kurve ab dem Cut-off Termin in der Graphik nicht mehr angezeigt. Zensierte Patienten werden durch einen senkrechten Strich gekennzeichnet. Stirbt eine Patientin, so erscheint dieses Ereignis als Knick nach unten im Kurvenverlauf.

### **Der Log-Rank-Test**

Ähnlich den bereits beschriebenen Kaplan-Meier-Kurven zählt auch der Log-Rank-Test zu den standardisiert eingesetzten statistischen Methoden zur Analyse von Überlebenszeiten.

Er dient dem Vergleich zweier oder mehrerer Gruppen hinsichtlich einer gemeinsamen Einflussvariablen. Beispielsweise ermöglicht er die Gegenüberstellung der Überlebenszeitlängen der drei Gewichtsgruppen unter-, normal- und übergewichtig. Die Kurve der längsten Lebenszeitspanne wird hierbei als oberstes dargestellt.

Auch bei dem Log-Rank-Test wird ein Konfidenzintervall von 95 % angenommen, sodass ein signifikanter Unterschied nur bei einem Log-Rank-Wert von  $< 0,05$  gegeben ist. Anhand dieses P-Wertes konnte auch in dieser Studie eine potenzielle Signifikanz direkt abgelesen werden.

### **Wilcoxon-Test (Vorzeichen-Rang-Test)**

Der Wilcoxon-Test - oder auch Vorzeichen-Rang-Test - zählt zu den nichtparametrischen Tests und ermöglicht die Überprüfung dahingehend, ob die Differenz der verbundenen Werte gleich Null ist. Er untersucht die eventuelle Abweichung einer Stichprobe von einer gegebenen Konstanten bzw. einem Wert und eignet sich auch für Vergleiche innerhalb eines Kollektivs, bei dem keine Normalverteilung vorliegt. Bei mehreren Stichproben werden beide auf ihre Gemeinsamkeiten und Differenzen zueinander geprüft.

Wenn nur eine Stichprobe untersucht wird, welches in dieser Studie der Fall war, stellt sich die Frage, ob diese repräsentativ für die Grundgesamtheit des Kollektivs ist.

### **Chi-Quadrat-Test (Exakter Test nach Fisher)**

Der Chi-Quadrat-Test eignet sich für den Häufigkeitsvergleich eines qualitativen Merkmals zwischen zwei Gruppen, beispielsweise des Ansprechens einer neoadjuvanten Chemotherapie im Vergleich bei Rauchern oder Nichtrauchern.

## **3.2.3 Datenschutz und Genehmigung**

Es liegt ein positives Ethikvotum Nr. 215/17 der Ethik-Kommission der Universität des Saarlandes vor, welches mir die schriftliche Einholung der Studienteilnahme mithilfe des standardisierten Fragebogens ermöglichte. Dieser wird der vorliegenden Arbeit als Anlage angehängt.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Deskriptive Statistik**

#### **4.1.1 Epidemiologische Daten**

##### **Patientenkollektiv**

Im folgenden Abschnitt erfolgt die epidemiologische Auswertung des Studienkollektivs.

Statistisch ausgewertet wurden Daten aus dem klinikinternen Dokumentationssystem von 197 an TNBC erkrankten Patientinnen, welche zum Diagnosezeitpunkt metastasenfrem waren und die in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin der Universität des Saarlandes mit einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie behandelt wurden.

Zeitlicher Endpunkt der Datenerhebung war der 10. Oktober 2018. Alle bis zu diesem Stichtag erhobenen Daten fließen in die nun folgende statistisch deskriptive und tabellarische Auswertung der Studie mit ein.

##### **Altersverteilung**

Die Altersspanne bei Diagnosestellung reicht von 27 bis 91 Jahren bei einem durchschnittlichen Alter von etwa 57 Jahren. Die jüngste Patientin des Kollektivs war bei Diagnosestellung 27, die älteste Patientin 91 Jahre alt.

Hinsichtlich der prozentualen Altersverteilung befanden sich die meisten Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in der Altersgruppe von 40 – 60 Lebensjahren (60 %).

Dabei waren 70 Patientinnen (36 %) älter als 60 und 9 Patientinnen (5 %) jünger als 40 Jahre. 118 Patientinnen (59%) befanden sich in der Altersgruppe 40 - 60 Jahre.

51 (26 %) der insgesamt 197 in die Studie aufgenommenen Patientinnen verstarben vor oder während des Zeitraums der Datenerfassung. 146 (74 %) Patientinnen waren nach Einsicht in die klinikinternen Patientenakten und Melderegister bis zum Studienende als lebend gemeldet.



## 4.1.2 Tumorcharakteristika

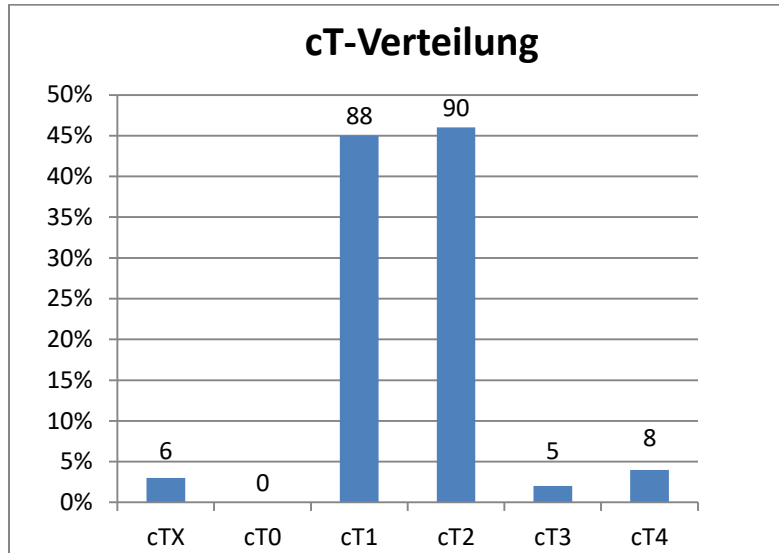
### TNM-Klassifikation (siehe Anhang)

Die TNM-Klassifikation - zur Einteilung und Stadienbestimmung maligner Tumore - bezieht sich auf die Tumorausdehnung (T-Klassifikation), den Lymphknotenstatus (N-Klassifikation) und das Auftreten von Fernmetastasen (M-Klassifikation).

Bei allen folgenden Abbildungen gilt: Neben den Prozentwerten auf der y-Achse zeigt die Balkenbeschriftung die Verteilung auf die jeweiligen Kategorien in Patientenzahlen.

### T- Größe des Primärtumors

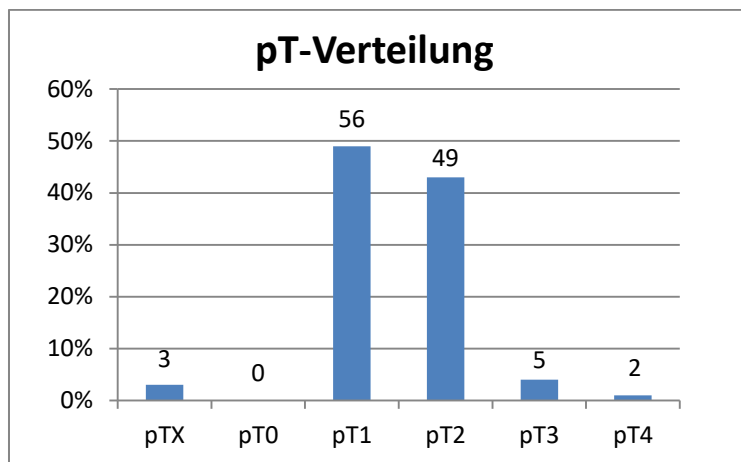
Die prätherapeutische Erhebung der Tumorgröße erfolgte im Rahmen einer Mammasonographie, Mammographie oder Magnetresonanztomographie und ist in untenstehender Abbildung 1 dargestellt. Im Hinblick auf die Tumorausdehnung weisen 178 (91 %, bezogen auf die Patientinnen, bei denen ein cT-Wert vorliegt) Patientinnen Tumore der Größenkategorie 1 oder 2 vor. Bei sechs Patientinnen fand sich keine Angabe in Bezug auf ihren cT-Wert (cTX).



**Abbildung 1:** cT-Verteilung im gesamten Patientenkollektiv (n = 197).

Postoperativ ergibt sich die Klassifikation aus der histopathologischen Untersuchung des OP-Präparats (pT). Da diese Klassifikation bei den neoadjuvant behandelten Patientinnen an dem bereits chemotherapeutisch vorbehandelten Karzinom als ypT gekennzeichnet wird, bezieht sich die folgende Abbildung nur auf das adjuvante bzw. rein operativ behandelte Kollektiv.

Bei drei der Patientinnen liegt aus verschiedenen Gründen, wie beispielsweise der Ablehnung einer operativen Therapie oder der Inoperabilität ihres Befundes, keine pT-Klassifikation vor (pTX).



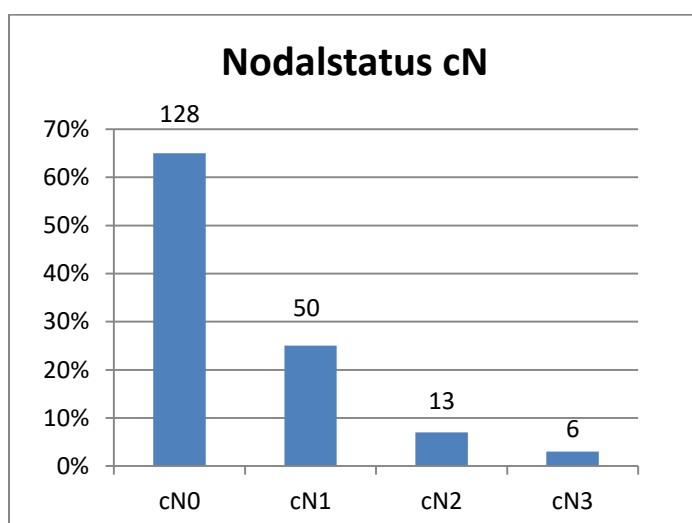
**Abbildung 2:** pT-Verteilung im adjuvant behandelten Patientenkollektiv (n = 115);  
(das neoadjuvant behandelte Kollektiv n= 82 wird in Kapitel 4.1.4. besprochen).

### N – regionärer Lymphknotenbefall

Prätherapeutisch ergibt sich die N-Klassifikation im Rahmen der klinischen Untersuchung und durch bildgebende Verfahren (cN).

Bezüglich des Lymphknotenstatus überwog mit 128 (65 %) Patientinnen der Nodalstatus N0.

50 (25 %) Patientinnen wiesen den Status N1, 13 (7 %) den Status N2 und sechs (3 %) den Status N3 auf.

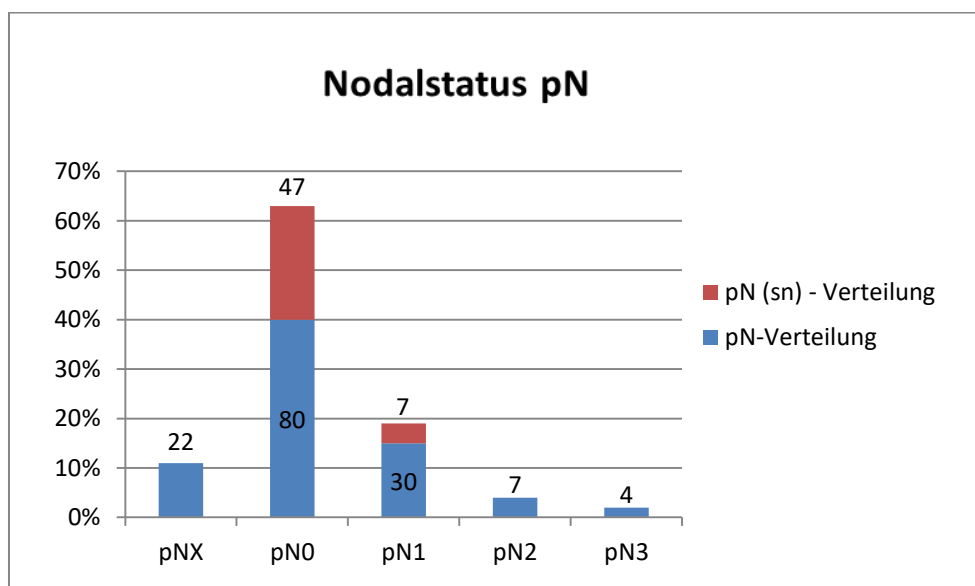


**Abbildung 3:** cN-Verteilung im gesamten Patientenkollektiv (n = 197).

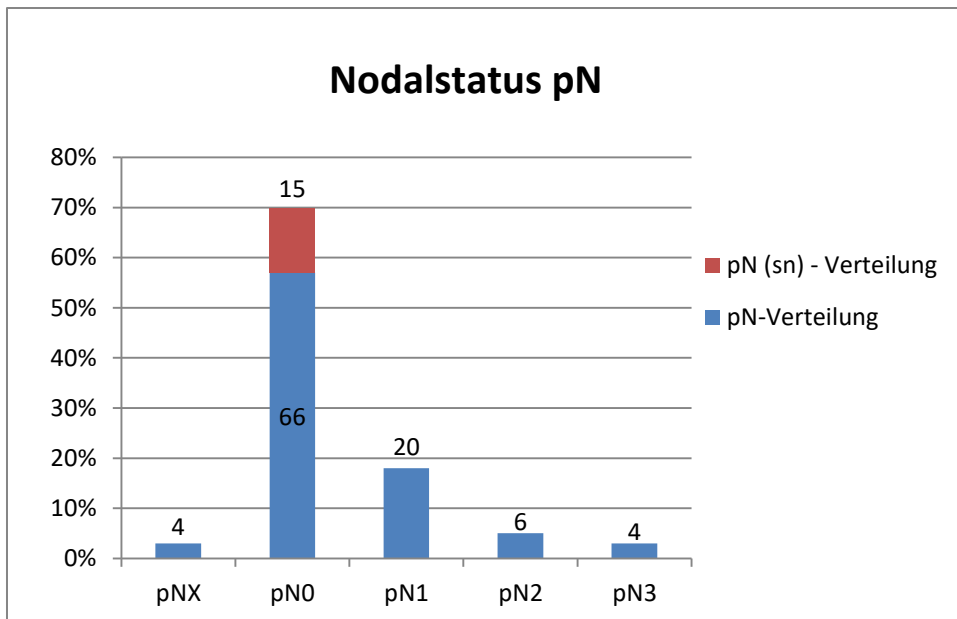
Die Klassifizierung pN bedeutet ein Nodalstatus nach erfolgter histopathologischer Untersuchung von intraoperativ resezierten Lymphknoten.

Nach der histopathologischen Klassifizierung sank die Zahl der Patientinnen mit dem Nodalstatus pN0 auf 127 (64 %) und mit pN1 auf 37 (18 %) Patientinnen. Bei 22 Patientinnen konnte ihr pathologischer Nodalstatus nicht bestimmt werden, da kein Lymphknotengewebe entnommen worden oder im Rahmen früherer Therapien schon entfernt worden ist (pNX).

Zur besseren Differenzierung zwischen dem adjuvant sowie dem neoadjuvant behandeltem Kollektiv erfolgt die zusätzliche Darstellung in zwei verschiedenen Abbildungen.



**Abbildung 4:** pN-Verteilung im gesamten Patientenkollektiv (n = 197).



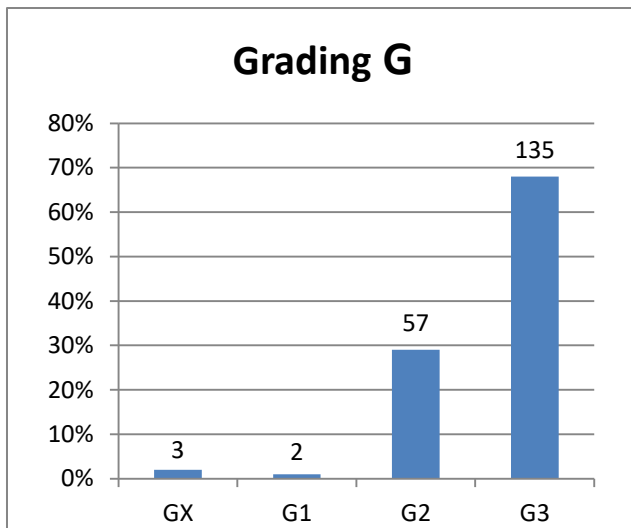
**Abbildung 5:** pN-Verteilung im adjuvanten Patientenkollektiv ( n = 115);  
(das neoadjuvant behandelte Kollektiv n= 82 wird in Kapitel 4.1.4. besprochen).

### **M – Fernmetastasierung**

Da die Metastasenfreiheit zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als Einschlusskriterium festgelegt wurde, liegt bei allen Studienteilnehmerinnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Status M = 0 vor.

### **Tumorgrading (siehe Anhang)**

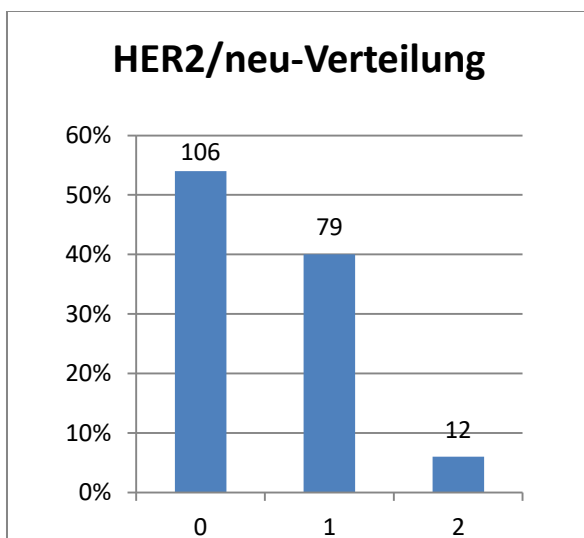
135 (70 %, bezogen auf die Patientinnen, bei denen ein Grading vorliegt) Patientinnen fallen in die Grading-Kategorie 3. 57 (29 %) wiesen einen Tumor der Grading-Kategorie 2 auf. Lediglich 2 (1 %) Patientinnen haben gut differenzierte Tumore der Kategorie 1. Bei drei Patientinnen fanden sich keine Angaben hinsichtlich des Gradings (GX).



**Abbildung 6:** Verteilung des gesamten Patientenkollektivs auf die Grading-Kategorien.

### HER2/neu-Status

Von 197 Patientinnen wiesen 106 (54 %) einen HER2/neu-Status der Kategorie 0 auf, 79 Patientinnen (40 %) einen Status der Kategorie 1 und 12 Patientinnen (6 %) einen Status der Kategorie 2 auf.



**Abbildung 7:** HER2/neu-Verteilung im gesamten Patientenkollektiv.

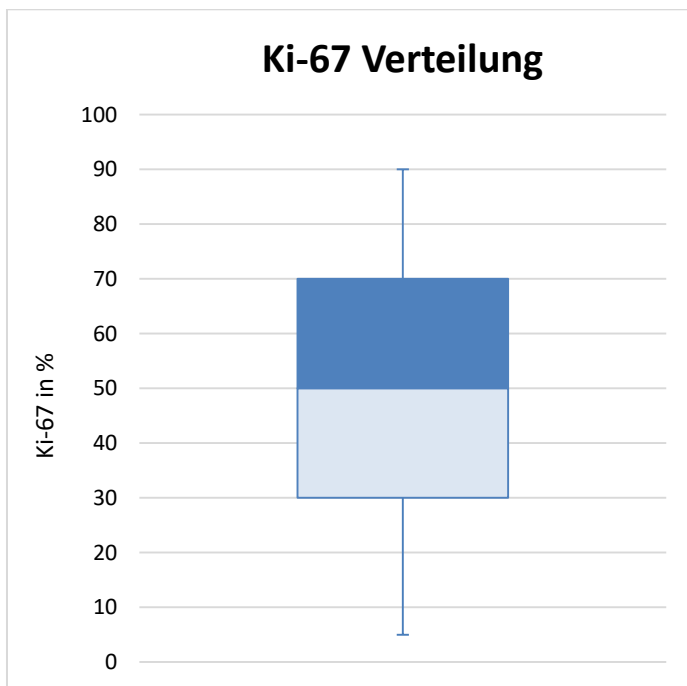
### Ki-67

Auch der Proliferationsmarker Ki-67 wurde hinsichtlich seines Ausprägungsgrades und seiner Häufigkeitsverteilung untersucht. Bei insgesamt 173 von 197 Patientinnen dieses Kollektivs ging ein

exakter prozentualer Wert des Markers aus den klinikinternen Akten hervor und konnte in die statistische Auswertung mitaufgenommen werden.

Bei 24 Patientinnen fand sich keine Angabe hinsichtlich der Bestimmung ihrer Ki-67 Werte.

Nach Auswertung der restlichen Werte ergab sich folgende Verteilung mit einem Minimum von 5 % und ein Maximum von 90 %. Die ermittelte Standardabweichung liegt bei 24 %, bei einem Median von 50 % und einem Mittelwert von 48 %.



**Abbildung 8:** Ki-67-Verteilung im gesamten Patientenkollektiv.

### 4.1.3 Lokalrezidive und Metastasierung

#### Lokalrezidive

Insgesamt 34 (18 %) Patientinnen des Studienkollektivs entwickelten im Verlauf ihrer Erkrankung ein Lokalrezidiv. Bei drei Patientinnen fand sich keine Angabe zur Entwicklung eines Lokalezidivs.

#### Metastasierung

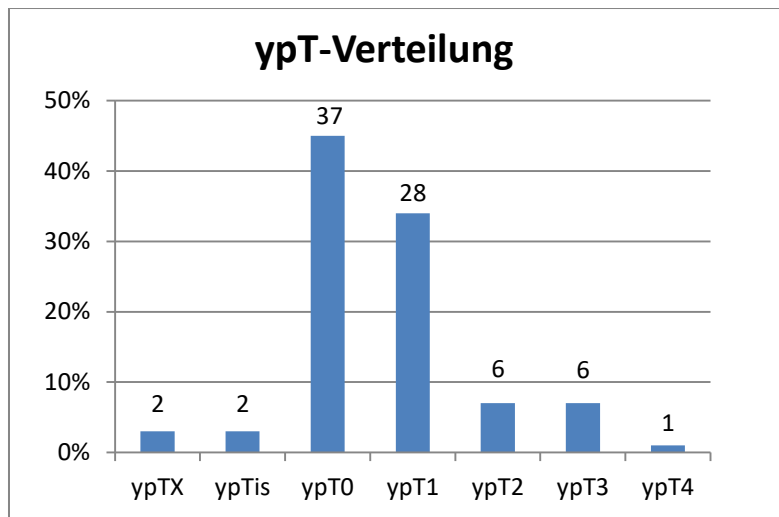
Auch die Metastasierungsrate war Gegenstand der Datenerhebung. Von zu Beginn der Studie 197 metastasenfren Patientinnen ( $M = 0$ ) entwickelten 51 während des Beobachtungszeitraums loko-regionäre Metastasen oder Fernmetastasen. 144 (74 %) Patientinnen blieben metastasenfren und bei zwei Patientinnen gingen aus den Patientenakten keine Informationen zu einer möglichen Metastasierung hervor.

#### 4.1.4 Ansprechen der neoadjuvanten Chemotherapie

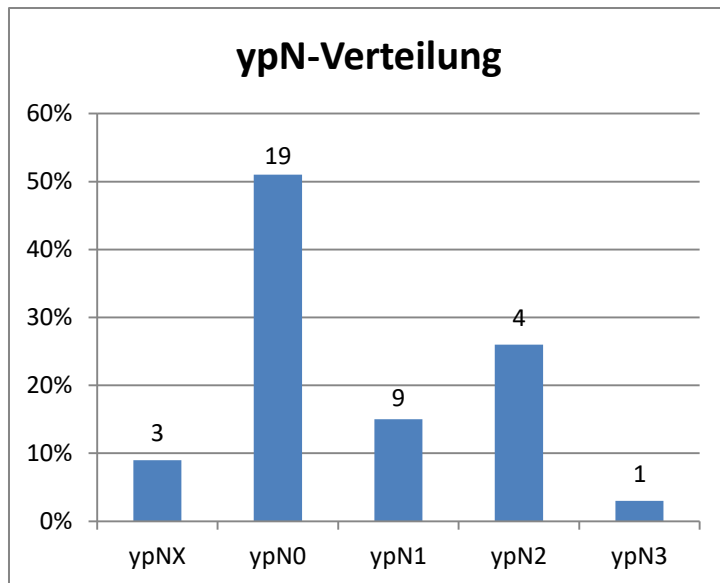
82 (42 %) der Patientinnen erhielten eine neoadjuvante, 84 (43 %) erhielten eine adjuvante und 30 (15 %) erhielten keine Chemotherapie. Bei einer Patientin fand sich keine Angabe hinsichtlich einer erhaltenen adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie.

Im Hinblick auf die Erfolgsrate der Chemotherapie in dem neoadjuvant behandelten Kollektiv erreichten 37 (45 %), bezogen auf das neoadjuvante Kollektiv (n= 82) Patientinnen bezüglich der TumorgroÙe eine pathologische Komplettremission (ypT0). Bei 47 (57 %) Patientinnen waren die Lymphabflusswege nach histopathologischer Untersuchung tumorfrei (ypN0/pN0).

Eine vollständige histopathologische Komplettremission (ypT0 ypN0/pN0) trat bei 29 (35 %) der Patientinnen ein. Dies ist eventuell auch auf die partiell nicht erfolgte posttherapeutische Bestimmung des ypN-Status (ypNX) zurückzuführen.



**Abbildung 9:** ypT-Verteilung im neoadjuvanten Patientenkollektiv (n = 82).



**Abbildung 10:** ypN-Verteilung im neoadjuvanten Patientenkollektiv (n = 82).

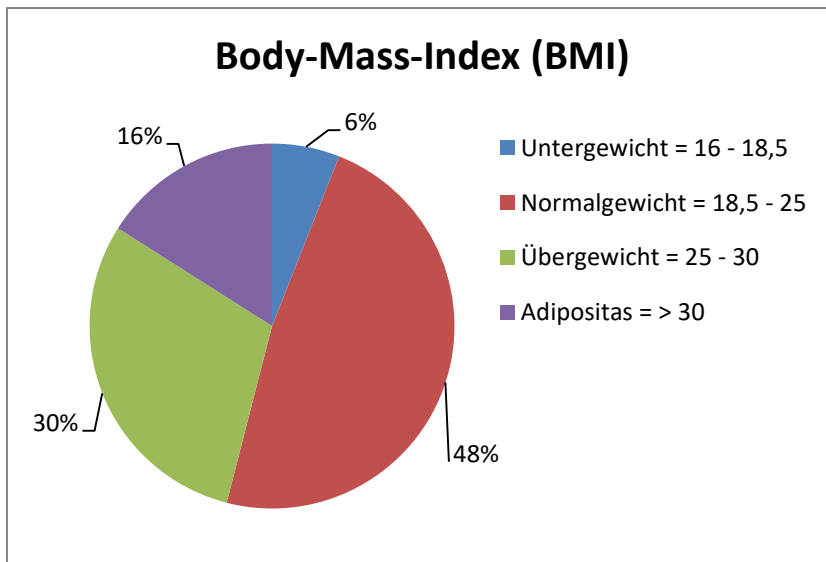
Bei 46 Patienten bestand bereits vor erfolgter neoadjuvanter Chemotherapie ein pN0 - Status beispielsweise über eine Sentinelbiopsie (sn). Diese Patienten wurden daher nicht erneut als ypN0 gekennzeichnet und in Abbildung 9 erwähnt (PCR = ypT0 ypN0/pN0 (sn)).

## 4.1.5 Lebensstilfaktoren

### BMI

Mit 88 der 184 Patientinnen, bei denen ein BMI vorliegt, machen die Patientinnen mit Normalgewicht den größten Anteil aus. Die zweitgrößte Gruppe zählt mit 55 (30 %) der Patientinnen zu den Übergewichtigen. 30 (16 %) der Frauen ist adipös und 11 (6 %) der Frauen sind untergewichtig. In Bezug auf das Verteilungsmuster ergaben sich ein Minimum von 16 sowie ein Maximum von 45 Punkten auf der Werteskala. Der Mittelwert liegt bei 25 BMI Punkten, der Median ebenso bei 25 Punkten. Die ermittelte Standardabweichung beträgt 5 Punkte.



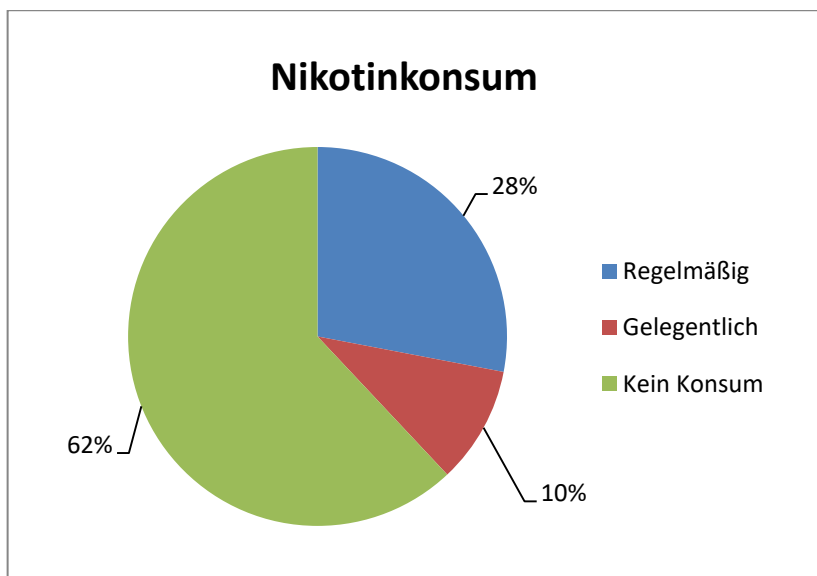


**Abbildung 11:** BMI-Verteilung.

### Konsum von Nikotin

76 der 123 Patientinnen (62 %), bei denen Informationen zum aktuellen und zum vergangenen Konsum vorlagen, gaben weder einen aktuellen noch einen vergangenen Nikotinverbrauch an.

In Bezug auf die Menge des Konsums gaben bei einer Gesamtzahl von 47 (entweder aktuell oder in der Vergangenheit Nikotin konsumierenden) Personen 35 (28 %) Patientinnen einen regulären und 12 (10 %) einen gelegentlichen Konsum an.



**Abbildung 12:** Verteilung des Nikotinkonsums.

## Konsum von Alkohol

148 von 197 Patientinnen machten Angaben hinsichtlich ihres Alkoholkonsums. 49 (33 %) der 48 Patientinnen bejahten, 99 (67 %) verneinten einen Alkoholkonsum. 35 der Patientinnen, welche Alkohol zu sich nahmen, konsumierten mehr als 100 Gramm pro Woche, acht Patientinnen weniger als 100 Gramm pro Woche. sechs Patientinnen enthielten sich in Bezug auf eine Mengenangabe.

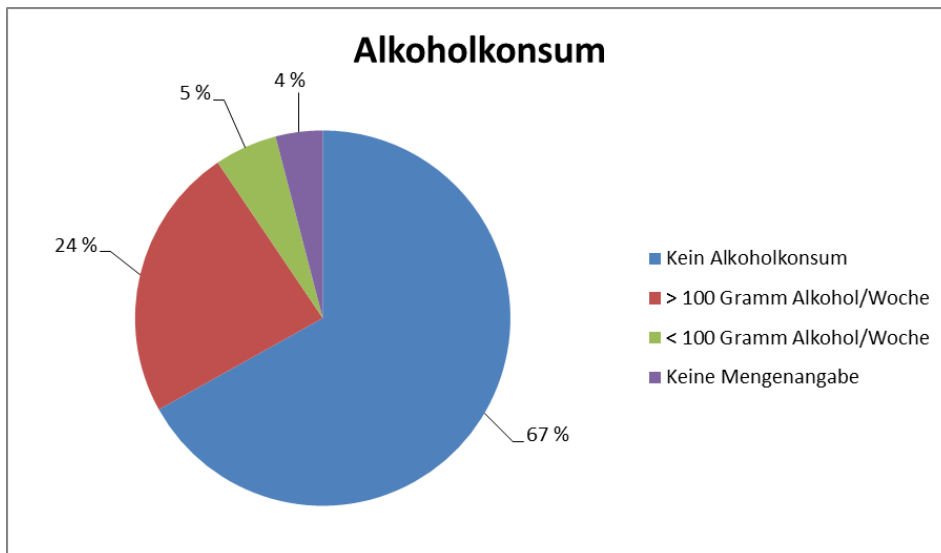
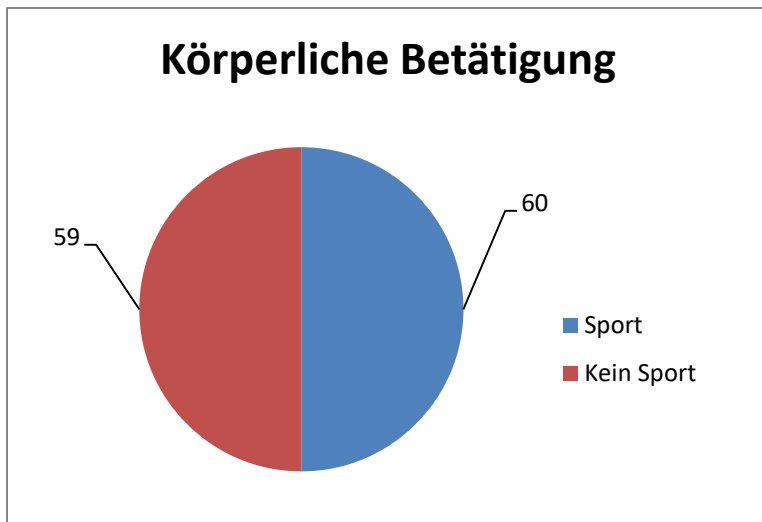


Abbildung 13: Mengen des Alkoholkonsums in Gramm pro/Woche.

## Körperliche Betätigung

Auch die körperliche Betätigung wurde erfragt. Bei insgesamt 119 Patientinnen lagen hierzu Daten vor bzw. konnten über den Fragebogen ermittelt werden. 60 Patientinnen (51 %) gaben an regelmäßig (zwei - drei Mal/ Woche) Sport zu treiben.

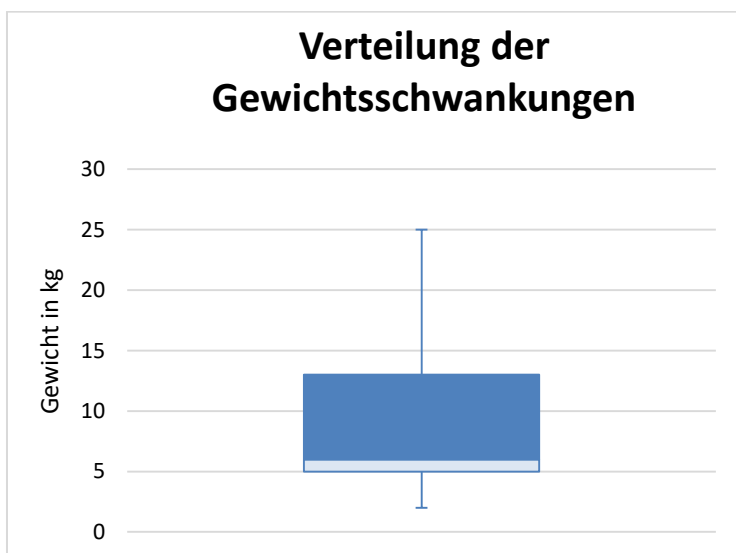


**Abbildung 14:** Körperliche Betätigung der Patientinnen.

### Gewichtsschwankungen

Von 140 Patientinnen lagen zum Cut-Off Termin der Studie Daten bezüglich Gewichtsschwankungen vor; 56 (40 %, bezogen auf die 140 Patientinnen) davon bestätigen eine Zu- oder Abnahme von über drei kg im Zeitraum der Behandlung bzw. der Erkrankung.

Der Mittelwert dieser Schwankungen beträgt etwa 9 kg, der Median 6 kg. Die Spanne zwischen Gewichtszunahme und Gewichtsabnahme lag hierbei zwischen 2 kg im Minimum und 25 kg im Maximum, bei einer Standardabweichung von etwa 6 kg.



**Abbildung 15:** Verteilung der Gewichtsschwankungen.

## Schwangerschaft

176 Patientinnen flossen mit ihren Angaben in Bezug auf die Anzahl ihrer Schwangerschaften in die statistische Berechnung mit ein. Daraus ergab sich folgende Häufigkeitsverteilung.

15 % der Frauen (bezogen auf die 176 Patientinnen) sind nie schwanger gewesen. 27 % gaben eine Schwangerschaft an, 34 % zwei und 18 % drei Schwangerschaften. Der Prozentwert von Patientinnen mit mehr als drei Schwangerschaften ist vergleichsweise klein.

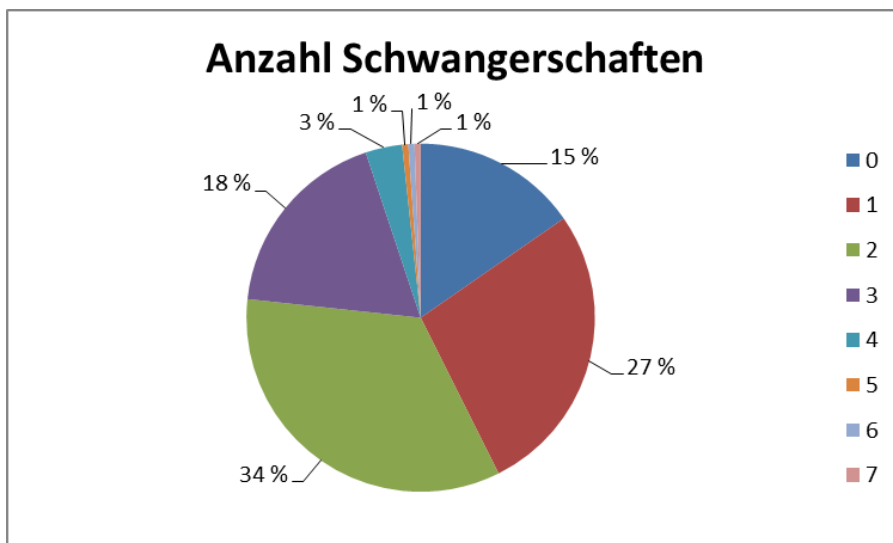


Abbildung 16: Anzahl der Schwangerschaften.

## 4.2 Gesamt- und rezidivfreies Überleben

Im Hinblick auf die Verteilung des „overall survivals“ im untersuchten Studienkollektiv ergab sich eine mittlere Gesamtüberlebensrate von 51,72 Monaten, wobei die kürzeste Zeitspanne 0,1 Monat und die längste 149,6 Monaten dauerte. Der Median lag bei 41,43 Monaten.

In dieser Studie stellt die Entwicklung eines Rezidivs (Lokalrezidivs oder Fernmetastasen) oder das Versterben der Patientin gleichzeitig den Endpunkt der ermittelten Kurve dar. Hierbei betrug die mittlere rezidivfreie Überlebensrate 46,92 Monate, mit einem Minimum von 0,1 Monat und einem Maximum von 149,6 Monaten. Der Median belief sich auf 34,52 Monate bei einer Standardabweichung von 38,28 Monaten.

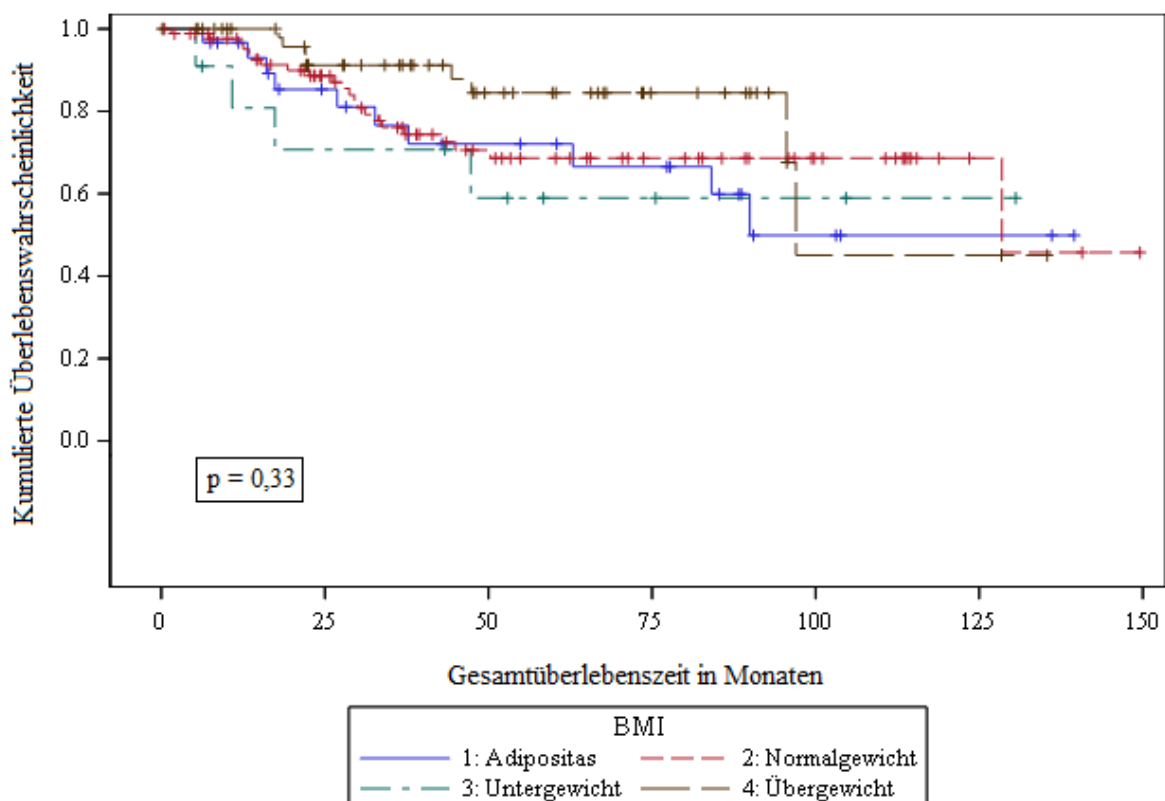
Untersucht wurden der Einfluss des BMI, des Konsums von Nikotin und Alkohol, der körperlichen Betätigung, der Anzahl der Schwangerschaften sowie der Einnahme der oralen Kontrazeptiva wie der Pille.

## 4.2.1 Einfluss des BMI

### Gesamtüberlebensrate

Abgebildet sind alle vier Gewichtskategorien Unter-, Normal-, Übergewicht und Adipositas - je nach errechnetem BMI - mit ihrer kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit (Survival Probability, Y-Achse) in Relation zur Gesamtüberlebenszeit in Monaten (X-Achse).

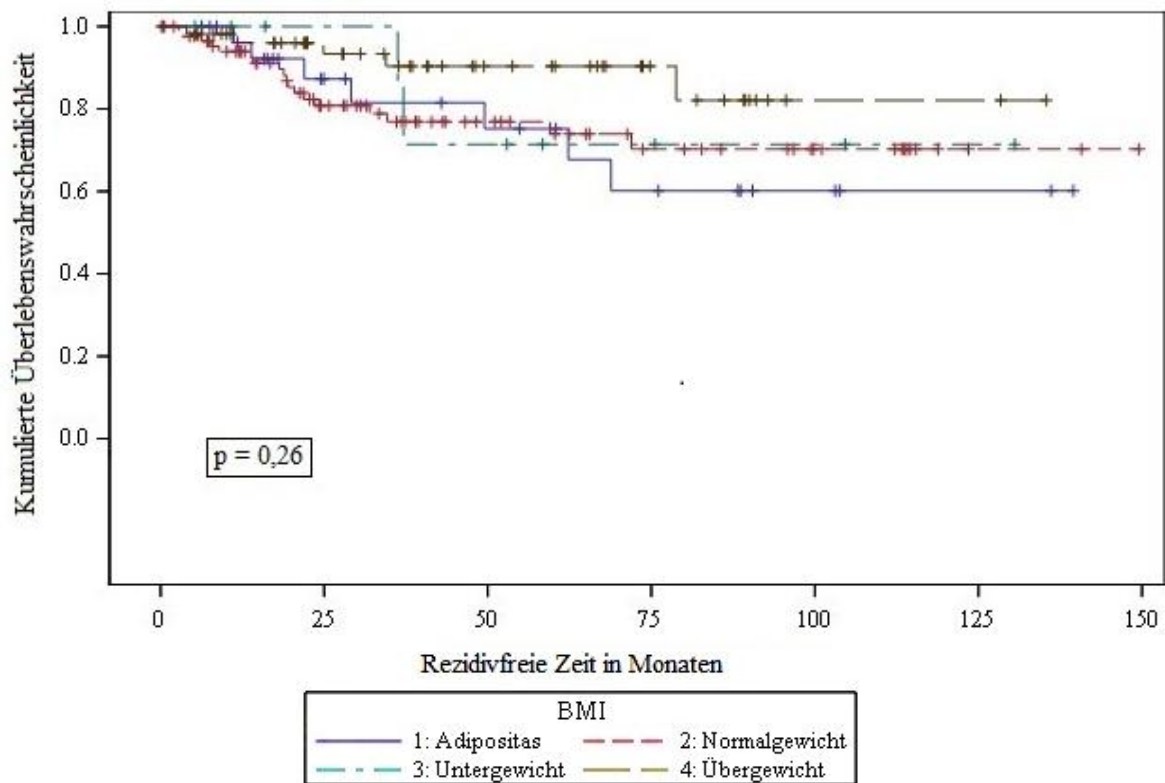
Demnach weist keine der untersuchten Gewichtskategorien einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Gesamtüberlebensrate beim triple-negativen Mammakarzinom auf.



**Abbildung 17:** Kaplan Meyer Kurve zur Analyse der Gesamtüberlebensrate in Bezug auf den BMI. Gesamtüberlebenszeit in Monaten (recidiv-free survival, x-Achse), kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit (Survival Probability, y-Achse).

## Rezidivfreie Zeit

Bezüglich der kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit (Survival Probability, Y-Achse) in Relation zur rezidivfreien Zeit (recidiv-free survival) flossen die Daten zu 183 Patientinnen in die Auswertung mit ein. Mit einem errechneten P-Wert von 0,26 ist der Einfluss auf die rezidivfreie Zeit etwas stärker, jedoch trotzdem nicht statistisch signifikant.



**Abbildung 18:** Kaplan Meyer Kurve zur Analyse der rezidivfreien Zeit in Bezug auf den BMI.

## Gruppe Unter-/ Normalgewicht und Übergewicht/ Adipositas

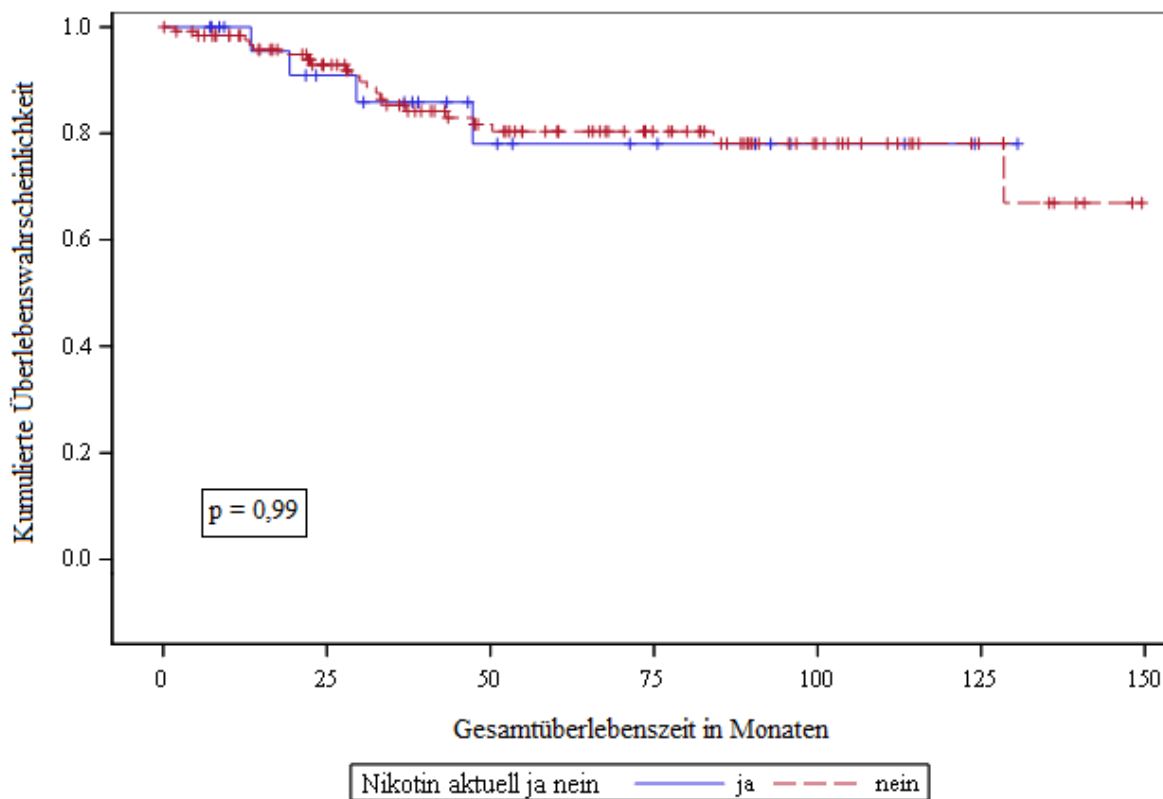
Untersucht wurde auch der Einfluss der beiden gruppierten Gewichtskategorien Unter- und Normalgewicht sowie Übergewicht und Adipositas auf die Gesamtüberlebensrate und die rezidivfreie Zeit. Aber auch diese beiden Überlebenszeit-Analysen zeigen mit P-Werten von 0,47 beim overall survival sowie 0,23 beim recidiv-free survival keine signifikanten Ergebnisse.

## 4.2.2 Einfluss des Nikotinkonsums

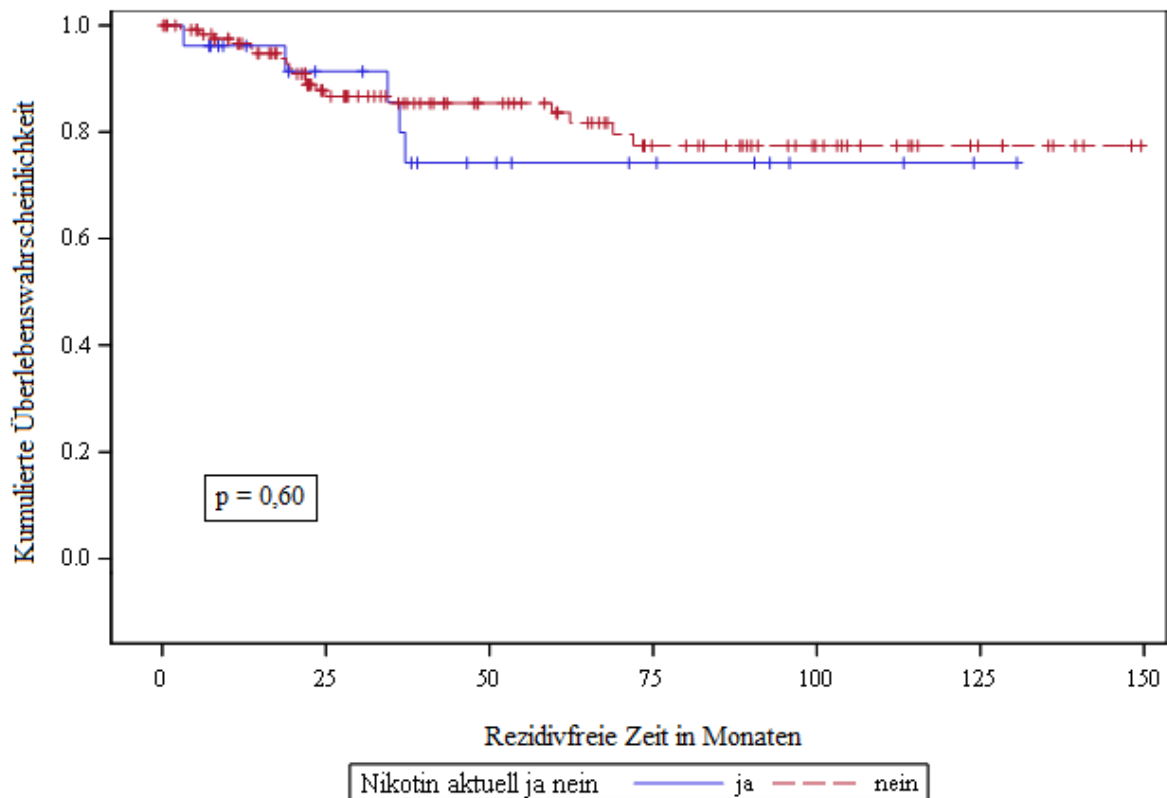
Der Konsum von Nikotin ging mit der Kategorisierung „aktuell“ oder „früher“ in die Analyse mit ein.

### Aktueller Nikotinkonsum

Von 152 berücksichtigten Patientinnen in der Analyse gaben 26 einen aktuellen Nikotinkonsum an. Sowohl die graphische Darstellung mittels der Kaplan-Meier-Kurven als auch die ermittelten P-Werte von 0,99 (overall survival) sowie 0,60 (recidiv-free survival) im Log-Rank Test verdeutlichen ein nicht-signifikantes Studienergebnis hinsichtlich des Nikotinkonsums und der Gesamtüberlebensrate und der rezidivfreien Zeit.



**Abbildung 19:** Kaplan Meyer Kurve zur Analyse der Gesamtüberlebensrate in Bezug auf den aktuellen Nikotinkonsum.



**Abbildung 20:** Kaplan Meyer Kurve zur Analyse der rezidivfreien Zeit in Bezug auf den aktuellen Nikotinkonsum.

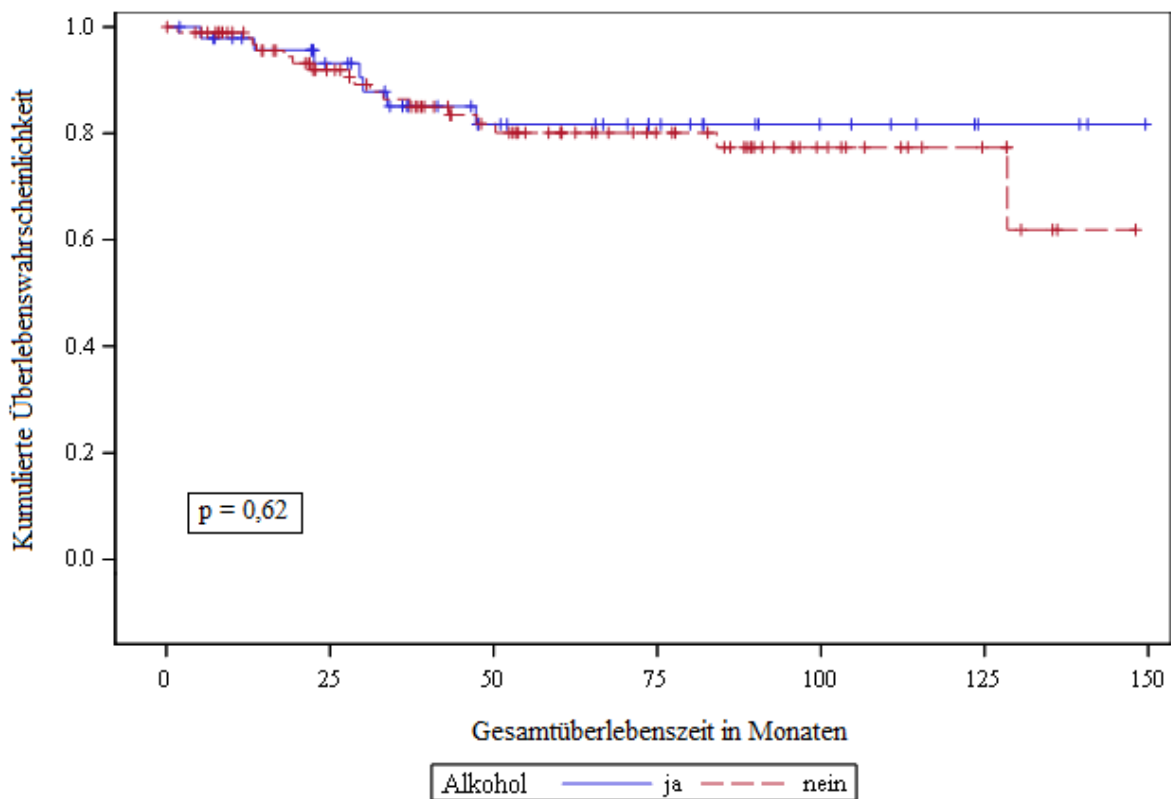
### Nikotinkonsum früher

Aus den Daten zu 27 von insgesamt 113 Patientinnen ergab sich ein Status als Ex-Raucher. Die errechneten P-Werte bedeuten mit 0,08 (overall survival) und 0,16 (recidiv-free survival) Ergebnisse, welche einer statistischen Signifikanz näher sind als beispielsweise die Daten zum aktuellen Nikotinkonsum. Aber auch sie haben keinen nachweisbaren Einfluss auf die beiden analysierten Überlebenszeitwerte.

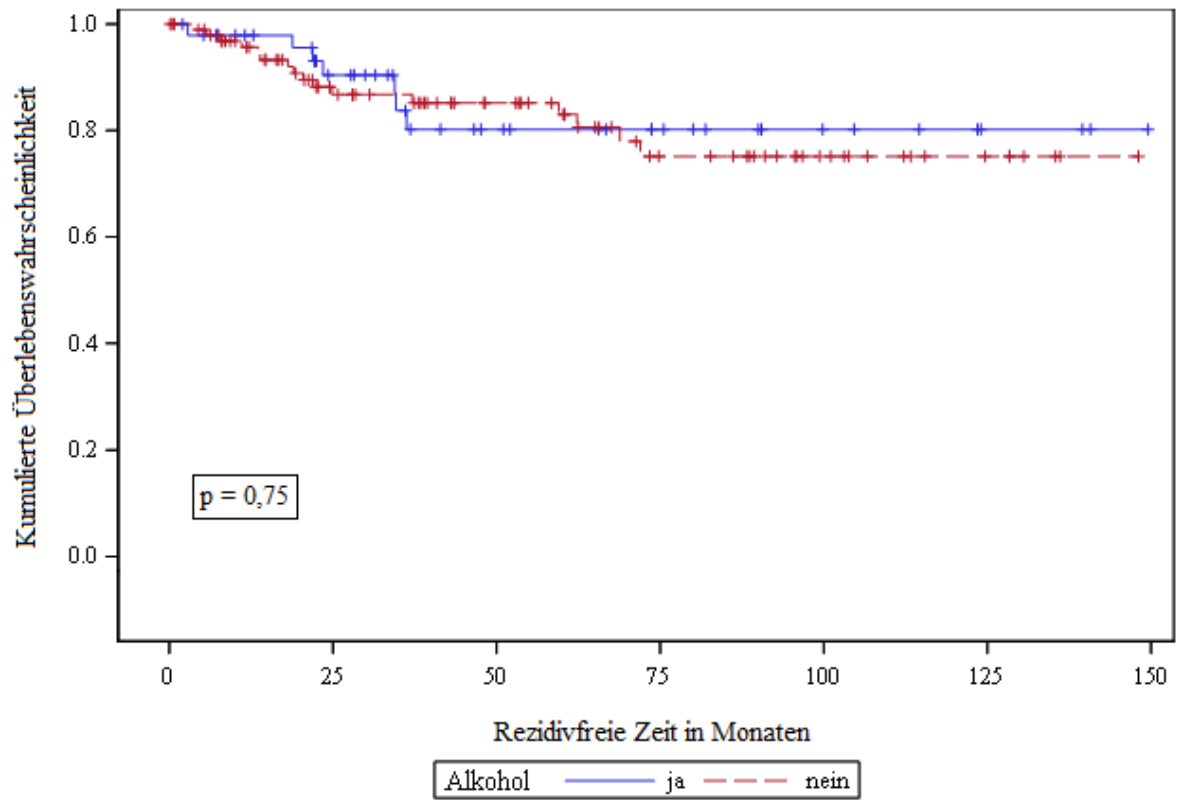


### 4.2.3 Einfluss des Alkoholkonsums

49 von 148 in der Datenerhebung erfasste Patientinnen gaben regelmäßigen Alkoholkonsum an. Zum Zeitpunkt 50 Monate nach Studienbeginn liegt die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit (Survival Probability, Y-Achse) für das overall und recidiv-free survival sowohl bei Alkoholkonsumenten als auch der Gruppe an Patientinnen ohne Alkoholkonsum bei etwa 80 %. Die beiden errechneten P-Werte von 0,62 (overall survival) sowie 0,75 (recidiv-free survival) weisen keinen signifikanten Einfluss des Alkoholkonsums auf die Gesamtüberlebensrate oder die rezidivfreie Zeit auf.



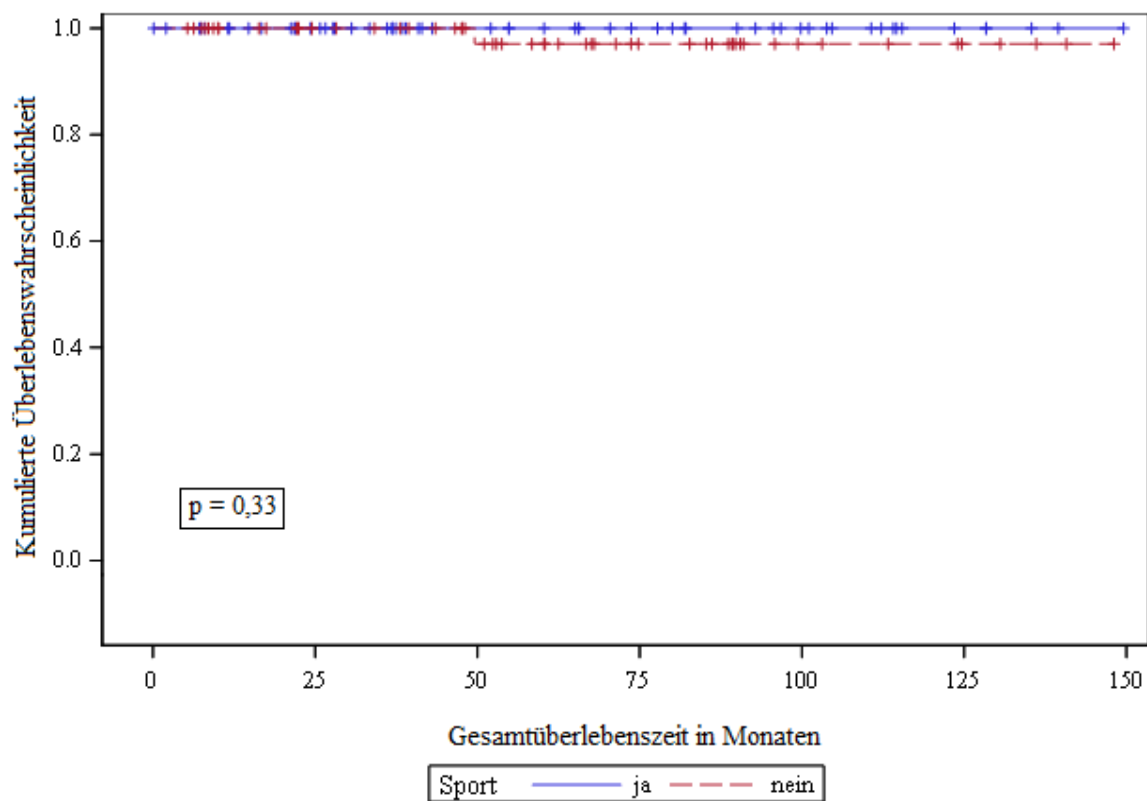
**Abbildung 21:** Kaplan Meyer Kurve zur Analyse der Gesamtüberlebensrate in Bezug auf den Alkoholkonsum.



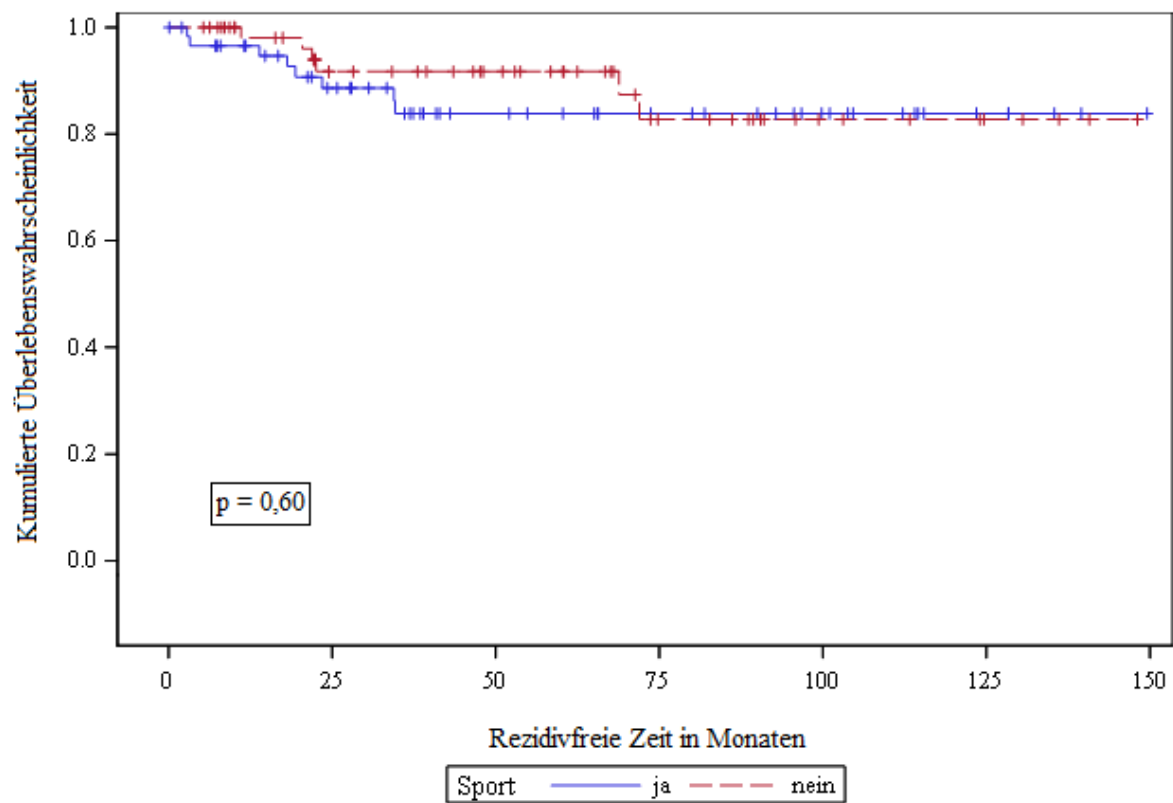
**Abbildung 22:** Kaplan Meyer Kurve zur Analyse der rezidivfreien Zeit in Bezug auf den Alkoholkonsum.

## 4.2.4 Einfluss durch körperliche Betätigung

In Bezug auf die körperliche Betätigung konnten die Daten zu 119 Patientinnen in die Auswertung miteinfließen. Diese ergab einen Anteil von 60 Patientinnen, welche sich regelmäßig körperlich betätigen. Im Hinblick auf die Gesamtüberlebensrate und die rezidivfreie Zeit wiesen die beiden bestimmten P-Werte 0,33 (overall survival) und 0,60 (recidiv-free survival) keinen statistisch signifikanten Einfluss auf.



**Abbildung 23:** Kaplan Meyer Kurve zur Analyse der Gesamtüberlebensrate in Bezug auf die körperliche Betätigung.

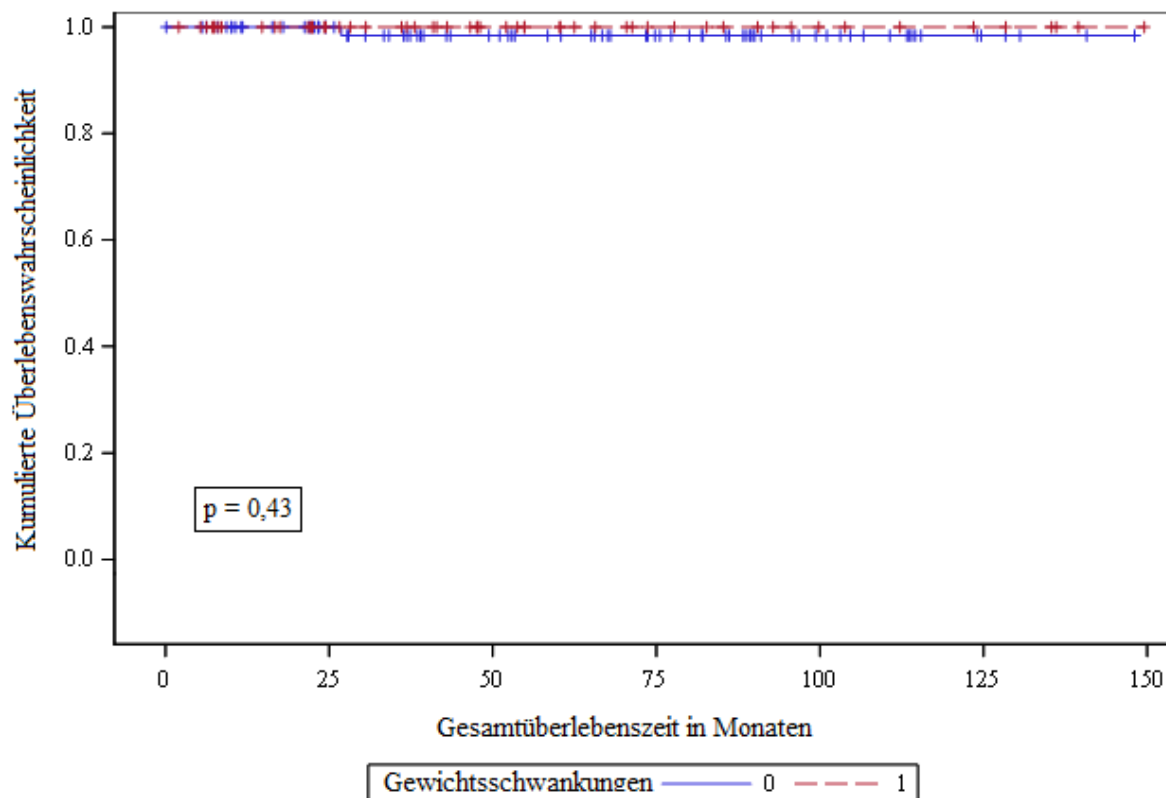


**Abbildung 24:** Kaplan Meyer Kurve zur Analyse der rezidivfreien Zeit in Bezug auf die körperliche Betätigung.

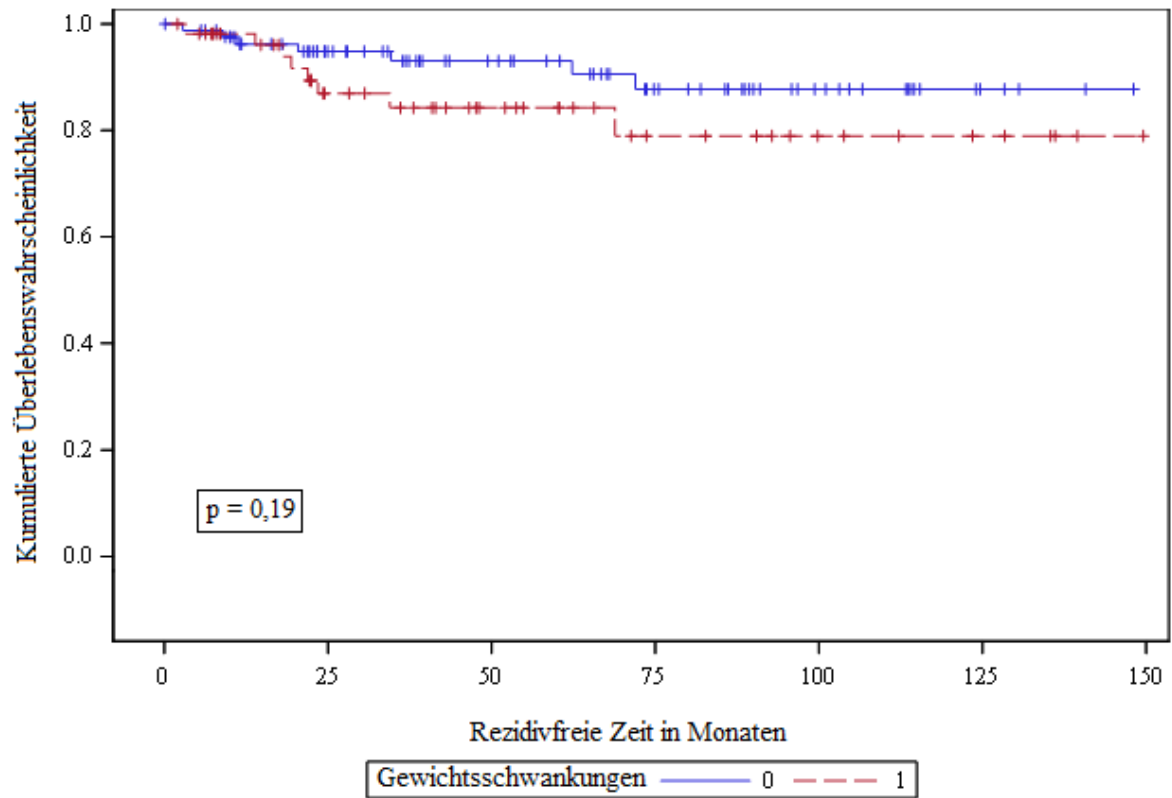
## 4.2.5 Einfluss durch Gewichtsschwankungen

56 von 140 Patientinnen, deren Daten in der Analyse mitberücksichtigt werden konnten, gaben eine positive Rückmeldung bezüglich ihrer Gewichtsschwankungen im Krankheitsverlauf. 22 Patientinnen gaben einen Gewichtsverlust und 34 eine Gewichtszunahme von > drei kg an.

Die beiden P-Werte im Hinblick auf eine mögliche Korrelation zwischen Gewichtsschwankungen und der Gesamtüberlebensrate ( $P = 0,43$ ) bzw. der rezidivfreien Zeit ( $P = 0,19$ ) ergaben keine statistische Signifikanz.



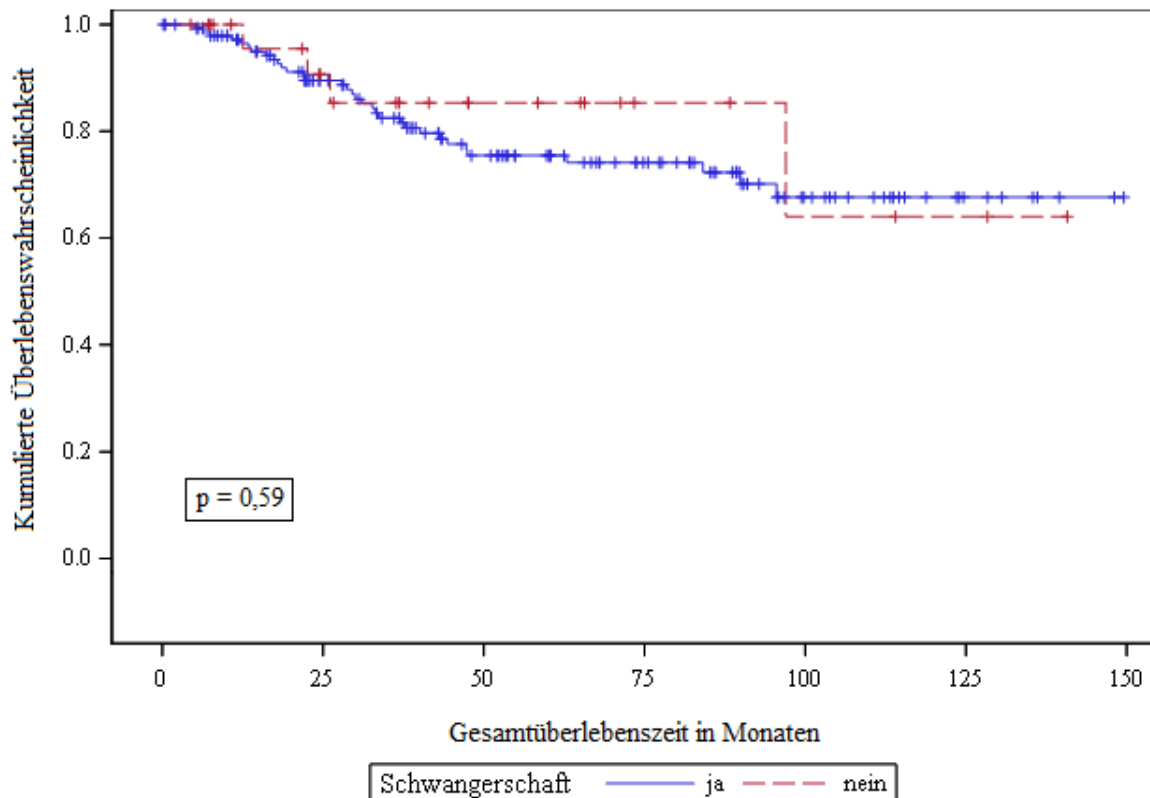
**Abbildung 25:** Kaplan Meyer Kurve zur Analyse der Gesamtüberlebensrate in Bezug auf die Gewichtsschwankungen.



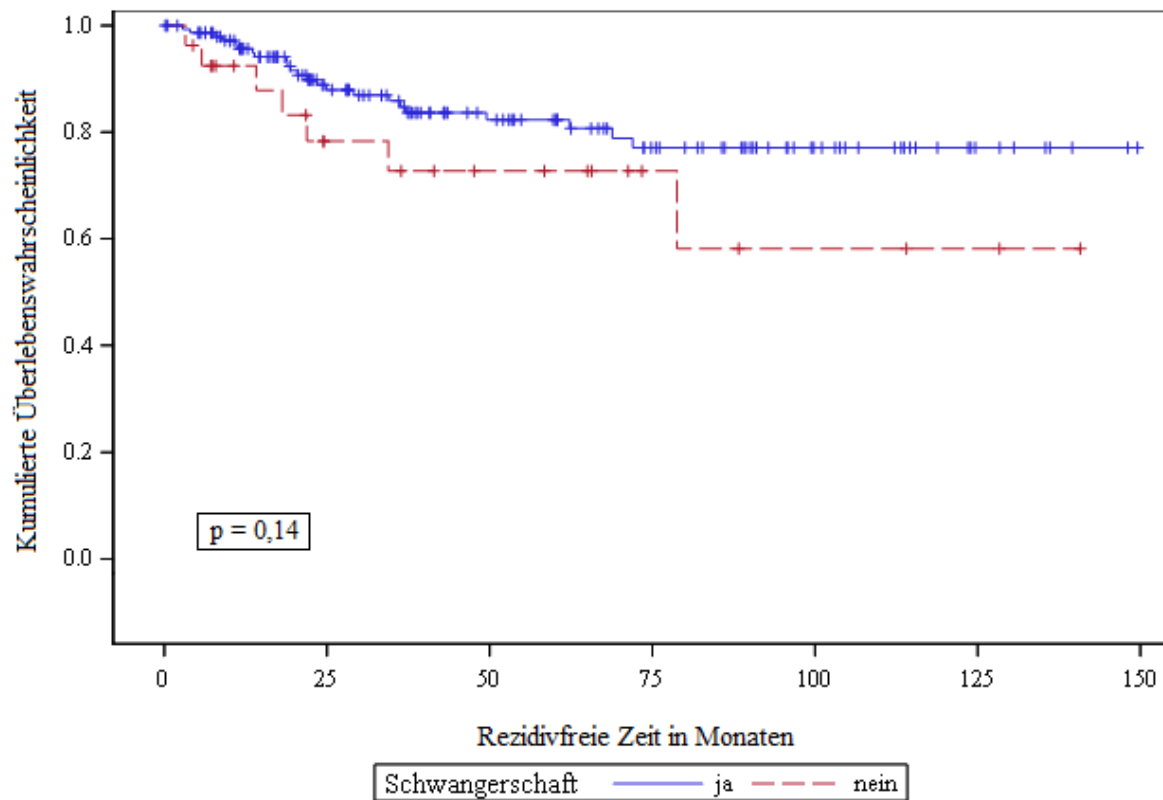
**Abbildung 26:** Kaplan Meyer Kurve zur Analyse der rezidivfreien Zeit in Bezug auf die Gewichtsschwankungen.

## 4.2.6 Einfluss durch die Anzahl von Schwangerschaften

Die berechneten P-Werte des untersuchten Faktors Schwangerschaft ja/ nein für die Gesamtüberlebensrate (0,59) sowie die rezidivfreie Zeit (0,14) veranschaulichen jedoch ebenso wenig einen signifikanten Einfluss wie die gruppiert betrachteten Irrtumswahrscheinlichkeiten von 0,17 (Gesamtüberlebensrate) und 0,24 (rezidivfreie Zeit).



**Abbildung 27:** Kaplan Meyer Kurve zur Analyse der Gesamtüberlebensrate in Bezug auf eine Schwangerschaft.



**Abbildung 28:** Kaplan Meyer Kurven zur Analyse der rezidivfreien Zeit in Bezug auf eine Schwangerschaft.



## 4.3 Ansprechen der neoadjuvanten Chemotherapie

In dem 197 Personen umfassenden Kollektiv wurden 82 Patientinnen (43 %) mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt. 34 Patientinnen (< 1 %) erreichten eine pathologisch gesicherte Komplettremission (ypT0 ypN0/pN0). Die folgenden Kapitel behandeln den potenziellen Einfluss verschiedener Lebensstilfaktoren auf die Ansprechraten einer neoadjuvanten Chemotherapie.

### 4.3.1 Einfluss des BMI

Zu 77 von insgesamt 82 Patientinnen konnten Daten zu ihrem BMI ermittelt werden.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Verteilung hinsichtlich der BMI-Kategorien sowie der therapeutischen Ansprechraten im Sinne einer pathologisch gesicherten Komplettremission ypT0ypN0/pN0. Innerhalb der verschiedenen Kategorien zeigt sich folgende Verteilung bezüglich der erreichten Komplettremission.

Mithilfe des Chi-Quadrat-Testes konnte die Signifikanz in Form des p-Wertes berechnet werden. Dieser liegt jedoch mit einem Wert von 0,62 über dem festgelegten Konfidenzintervall von 0,05, sodass kein statistisch signifikanter Einfluss des BMI auf das Ansprechen einer neoadjuvanten Chemotherapie gegeben ist.

<b>pCR (ypT0 ypN0 oder ypT0 pN0)</b>	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Total</b>
<b>Untergewicht (BMI 16-18,5)</b>	<b>2</b> (3 %)	<b>2</b> (3 %)	<b>4</b> (6,0 %)
<b>Normalgewicht (BMI 18,5-25)</b>	<b>13</b> (16 %)	<b>24</b> (31 %)	<b>37</b> (47 %)
<b>Übergewicht (BMI 25-30)</b>	<b>9</b> (12 %)	<b>17</b> (22 %)	<b>26</b> (34 %)
<b>Adipositas (BMI &gt; 30)</b>	<b>4</b> (5 %)	<b>6</b> (8 %)	<b>10</b> (13 %)
<b>Total</b>	<b>28</b> (36 %)	<b>49</b> (64 %)	<b>77</b> (100 %)

**Tabelle 29:** Verteilung der therapeutischen Ansprechraten im Sinne einer pathologisch gesicherten Komplettremission ypT0 ypN0/pN0 in Bezug auf den BMI.

### 4.3.2 Einfluss des Nikotinkonsums

Von insgesamt 82 mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelten Patientinnen gaben 67 einen aktuellen und 47 einen früheren Nikotinkonsum an. Abgesehen von einer leichten Dominanz der früher rauchenden Patientinnen beim Erreichen einer Komplettremission ergeben sich keinerlei größere offensichtliche Differenzen bezüglich des Raucher-/ Nichtraucherstatus. Die ermittelten P-Werte von 0,53 für den aktuellen Konsum sowie 0,61 für den früheren Konsum zeigen keine statistische Signifikanz.

PCR (ypT0 ypN0 oder ypT0 pN0)	Ja	Nein	Total
<b>Konsum aktuell Ja</b>	<b>6</b> (9 %)	<b>8</b> (12 %)	<b>14</b> (21 %)
<b>Konsum aktuell Nein</b>	<b>17</b> (25 %)	<b>36</b> (54 %)	<b>53</b> (79 %)
<b>Total</b>	<b>23</b> (34 %)	<b>44</b> (66 %)	<b>67</b> (100 %)

**Tabelle 30 :** Verteilung der therapeutischen Ansprechrate im Sinne einer pathologisch gesicherten Komplettremission ypT0 ypN0/pN0 in Bezug auf den aktuellen Nikotinkonsum.

PCR (ypT0 ypN0 oder ypT0 pN0)	Ja	Nein	Total
<b>Konsum früher Ja</b>	<b>4</b> (9 %)	<b>11</b> (23 %)	<b>15</b> (32 %)
<b>Konsum früher Nein</b>	<b>16</b> (34 %)	<b>16</b> (34 %)	<b>32</b> (68 %)
<b>Total</b>	<b>20</b> (43 %)	<b>27</b> (57 %)	<b>47</b> (100 %)

**Tabellen 31:** Verteilung der therapeutischen Ansprechrate im Sinne einer pathologisch gesicherten Komplettremission ypT0 ypN0/pN0 in Bezug auf den früheren Nikotinkonsum.

### 4.3.3 Einfluss des Alkoholkonsums

Zu 65 Patientinnen fanden sich Daten hinsichtlich des Alkoholkonsums. Auch hier zeigt sich innerhalb der Verteilung der Konsumgruppen ein ähnlich kongruentes Bild des Erreichens einer Komplettremission durch die neoadjuvante Chemotherapie. Dieses als auch der errechnete P-Wert von 0,93 bezeugen keine statistische Signifikanz.

<b>PCR (ypT0 ypN0 oder ypT0 pN0)</b>	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Total</b>
<b>Konsum Ja</b>	<b>8</b> (12 %)	<b>13</b> (20 %)	<b>21</b> (32 %)
<b>Konsum Nein</b>	<b>13</b> (20 %)	<b>31</b> (48 %)	<b>44</b> (68 %)
<b>Total</b>	<b>21</b> (32 %)	<b>44</b> (68 %)	<b>65</b> (100 %)

**Tabelle 32:** Verteilung der therapeutischen Ansprechrate im Sinne einer pathologisch gesicherten Komplettremission ypT0 ypN0/pN0 in Bezug auf den Alkoholkonsum.

### 4.3.4 Einfluss der körperlichen Betätigung

In Bezug auf die körperliche Betätigung zeigt sich eine leichte positive Tendenz dahingehend, dass 80 % der regelmäßig körperlich aktiven Frauen (zwei-drei/Woche) eine Komplettremission erreichten. Währenddessen übersteigt die Anzahl der körperlich inaktiven Frauen den Anteil derer, welche keine Komplettremission erreichten.

Diese Häufigkeitsneigung reicht jedoch - auch bei Betrachtung des P-Wertes von 0,42 - nicht für eine Signifikanz aus.

<b>PCR (ypT0 ypN0 oder ypT0 pN0)</b>	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Total</b>
<b>Körperliche Betätigung Ja</b>	<b>9</b> (18 %)	<b>15</b> (29 %)	<b>24</b> (47 %)
<b>Körperliche Betätigung Nein</b>	<b>14</b> (27 %)	<b>13</b> (26 %)	<b>27</b> (53 %)
<b>Total</b>	<b>23</b> (45 %)	<b>28</b> (55 %)	<b>51</b> (100 %)

**Tabelle 33:** Verteilung der therapeutischen Ansprechrate im Sinne einer pathologisch gesicherten Komplettremission ypT0 ypN0/pN0 in Bezug auf die körperliche Betätigung.

### 4.3.5 Einfluss durch Gewichtsschwankungen

Auch bei den erfragten Schwankungen des Gewichts im Verlauf der Erkrankung ergibt sich eine leichte prognostisch positive Tendenz für Patientinnen mit konstantem Gewicht, jedoch kein signifikanter Einfluss auf die Ansprechrate der neoadjuvanten Chemotherapie. (P-Wert 0,15)

<b>PCR (ypT0 ypN0 oder ypT0 pN0)</b>	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Total</b>
<b>Gewichtsschwankungen Ja</b>	<b>17</b> (27 %)	<b>14</b> (22 %)	<b>31</b> (49 %)
<b>Gewichtsschwankungen Nein</b>	<b>12</b> (19 %)	<b>20</b> (32 %)	<b>32</b> (51 %)
<b>Total</b>	<b>29</b> (46 %)	<b>34</b> (54 %)	<b>63</b> (100 %)

**Tabelle 34:** Verteilung der therapeutischen Ansprechrate im Sinne einer pathologisch gesicherten Komplettremission ypT0 ypN0/pN0 in Bezug auf die Gewichtsschwankungen.

### 4.3.6 Einfluss durch die Anzahl der Schwangerschaften

Mit Ausnahme einer leicht verminderten Häufigkeit des Erreichens einer Komplettremission im Bereich der Schwangerschaftszahl drei oder mehr Kinder, ergibt sich eine homogene Verteilung, welche keinen signifikanten Einfluss (P-Wert 0,15) durch die Anzahl der Schwangerschaften darstellt.

<b>PCR (ypT0 ypN0 oder ypT0 pN0)</b>	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Total</b>
<b>Nein</b>	<b>5</b> (6 %)	<b>11</b> (14 %)	<b>16</b> (20 %)
<b>1-2</b>	<b>17</b> (22 %)	<b>26</b> (34 %)	<b>43</b> (56 %)
<b>3 +</b>	<b>4</b> (6 %)	<b>14</b> (18 %)	<b>18</b> (24 %)
<b>Total</b>	<b>26</b> (34 %)	<b>51</b> (66 %)	<b>77</b> (100 %)

**Tabelle 35:** Verteilung der therapeutischen Ansprechrate im Sinne einer pathologisch gesicherten Komplettremission ypT0ypN0 in Bezug auf die Anzahl der Schwangerschaften.

# 5. Diskussion

## 5.1 Diskussion der Lebensstilfaktoren

### 5.1.1 BMI

Hinsichtlich der untersuchten prognostischen Relevanz des BMI für die Gesamtüberlebensrate und die rezidivfreie Zeit beim triple-negativen Mammakarzinom berechneten sich die Irrtumswahrscheinlichkeiten des Log Rank Tests im Homburger Kollektiv zu 0,47 (overall survival) und 0,23 (recidiv-free survival) und die gewonnenen Ergebnisse wurden dementsprechend als statistisch nicht signifikant erklärt.

Nach Hinzuziehen der Daten von einigen Studien mit einer vergleichbaren Fragestellung finden sich sehr vielfältige Ergebnisse.

Den Resultaten des studieneigenen Kollektivs entsprechend wiesen auch Ademuyiwa, F. O., et al. (2011) in einem Kollektiv von 418 sowie Mowad, R., et al. (2013) mit einem Kollektiv von 183 an TNBC erkrankten Frauen keinerlei signifikanten Einfluss auf die **Gesamtüberlebensrate oder das rezidivfreie Überleben** nach [4, 127]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch bei weiteren Studien [44, 180].

Auch große Kollektive, wie beispielsweise die multizentrische Fall-Kontroll-Studie der Breast Cancer Association durch Yang, X. R., et al. (2011) mit bemerkenswerten 35 568 Patientinnen (davon 1997 TNBC), zeigen keine positive Korrelation des BMI und TNBC, jedoch aber einen signifikanten Einfluss auf hormonrezeptorpositive Mammakarzinome [44, 83, 171, 203].

Demgegenüber stehen unter anderem die Forschungsergebnisse von Widschwendter, P., et al. (2015). In ihrem Kollektiv von 3754 an Hochrisiko-Mammakarzinomen im frühen Stadium erkrankten Patientinnen, erweist sich der BMI nicht nur als ein indirekter Einflussfaktor auf TNBC. Auch für die Prognose in Bezug auf das overall und recidiv-free survival konnte eine starke signifikante Relevanz für TNBC nachgewiesen werden [198]. In manchen Kohorten zeigten sich z.B. nachweislich niedrigere Raten bezüglich des Erreichens einer pathologischen Komplettremission bei einem BMI im übergewichtigen Bereich [107].

Andere Kollektive zeigten eine signifikante Reduktion des DFS in der Kohorte der übergewichtigen Patientinnen im Vergleich zu der normalgewichtigen Kohorte [36, 62].

Verschiedene Studien schreiben dem BMI sogar einen Einfluss auf die Inzidenz des TNBC zu. Gemäß Vona-Davis et al. wiesen 50 % der an TNBC erkrankten Patientinnen ein Übergewicht auf, während es bei anderen Brustkrebserkrankungen nur 36 % waren [195]. Dies entspricht auch den Ergebnissen weiterer Studien [6, 87, 118, 139].

Mit den Studienvoraussetzungen unseres Kollektivs übereinstimmend untersuchten Turkoz, F. P., et al. (2013) - fokussierend auf Patientinnen, welche zum Diagnosezeitpunkt metastasenfrem waren - den Einfluss von Übergewicht auf TNBC. Bei einem vergleichsweise deutlich größeren Kollektiv von 818 erkrankten Frauen zeigte sich auch unter diesem Faktor ein signifikanter Einfluss des Körpergewichts auf das overall und auch das recidiv-free survival [188].

Ein Grund für die deutlich differierenden Studienergebnisse im Vergleich zum Homburger Kollektiv könnte hierbei der prozentual größere Anteil an übergewichtigen Patientinnen und damit eine verbesserte Repräsentativität sein. Turkoz' Kollektiv schloss beispielsweise nahe doppelt so viele adipöse Patientinnen in sein Kollektiv ein [188].

Gegenstand vieler Studien war zudem der Einfluss verschiedener Risikofaktoren - unter anderem des BMI - auf Patientinnen, welche im Verlauf ihrer Erkrankung mit einer **neoadjuvanten Chemotherapie** behandelt worden sind.

In unserem Kollektiv von 197 TNBC Patientinnen - darunter 82 neoadjuvant behandelt – zeigte sich in keiner der vier kontrollierten BMI-Kategorien ein signifikanter Einfluss (asymptomatische Signifikanz des Chi-Quadrat-Tests = 0,6226) auf die Ansprechrate einer neoadjuvanten Chemotherapie.

Diesen Resultaten entspricht auch Bao, J., et al. (2015), deren Studie den Einfluss des BMI sowie von Gewichtsschwankungen bei 173 TNBC Patientinnen während ihrer neoadjuvanten Chemotherapie untersuchte. Es konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Körpergewicht der Untersuchten und dem Proliferationsmarker Ki-67 sowie der pathologischen Komplettremission belegt werden [15] [16].

Auch im Studienkollektiv von Erbes, T. et al. (2016) zeigte sich keine Assoziation zwischen dem BMI und der Ansprechrate einer neoadjuvanten Chemotherapie bei diversen molekularen Mammakarzinom - Subtypen [59]. Untersucht wurde dies bei 324 - zum Diagnosezeitpunkt nicht metastasierten - Brustkrebspatientinnen, welches auch bei unserem Kollektiv ein Einschlusskriterium darstellte.

Die Diversität dieser Studienergebnisse in Bezug auf die Ansprechrate einer neoadjuvanten Chemotherapie lässt sich möglicherweise auch durch die unterschiedliche Verteilung der Tumorstadien erklären. Während in unserem Kollektiv 46 % der Patientinnen einen T1 Tumor und 43 % einen T2 Tumor haben, schloss Litton et al.'s Kollektiv nur 12 % T1 und 57 % T2 Tumore mit ein.

Im Gegensatz dazu stehen die Forschungsergebnisse von Karatas et al. (2017). In ihrer Studie mit 4423 Probanden wiesen sie einen prognostisch ungünstigen Effekt eines hohen BMI auf die Ansprechrate einer neoadjuvanten Chemotherapie nach. Demnach zeigte sich nicht nur ein negativer Einfluss auf die pCR Ergebnisse (pathological complete response), sondern auch auf das overall sowie das recidiv-free survival nach erhaltener neoadjuvanter Therapie [93].

Dies entspricht auch den Resultaten weiterer Studien [45, 62]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch D'Aiuto, M., et al. (2016), welche einen positiven Zusammenhang eines niedrigen BMI und Tumorstadiums, einer längeren Gesamtüberlebensrate und hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen feststellen konnten [41]. Dawood et al. konnte in einem 2311 patientenstarken Kollektiv TNBC Patientinnen eine von dem BMI unabhängige schlechtere Prognose nachweisen [44]. Ursächlich für die Diversität der Studienergebnisse könnte hierbei die Messmethode bzw. Definitionskriterium für Übergewichtigkeit sein, da nicht immer der BMI alleine sondern teils auch die Messung des Körperfetts mittels Computertomographie und somit eine exaktere Analyse des Körperschemas vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie erfolgt ist [45].

Ein weiterer wichtiger Diskussionspunkt vieler Studien ist der prognostische Einfluss des BMI in Relation zu dem **Menopausenstatus der Patientinnen**.

In unserem Kollektiv wurde der Menopausenstatus nicht explizit erfragt. Jedoch decken sich die Resultate der aufgeführten Studien mit dem prozentualen Anteil der Patientinnen, welche zum Diagnosezeitpunkt jünger als 60 Jahre alt waren (ca. 65 %) und sich daher bevorzugt im prämenopausalen Bereich befinden.

Hierzu verglichen Chen, L., et al. (2016) in einer Fall-Kontrollstudie bei 2659 Patientinnen die Wirkung eines BMI im übergewichtigen Bereich bei Frauen mit prä- und postmenopausalem Hormonstatus. Prämenopausalen Patientinnen mit einem BMI > 30 konnte ein um 82 % erhöhtes Risiko der Entwicklung eines triple-negativen Mammakarzinoms nachgewiesen werden, gemessen an Patientinnen im normalgewichtigen Bereich (BMI < 25) [32].

Bei postmenopausalem Hormonstatus und vergleichbarem BMI zeigte sich hingegen kein signifikanter Zusammenhang.

Im Vergleich zu ihren normalgewichtigen Pendanten konnte auch in vielen weiteren kleineren als auch größeren Studien eine hohe Interaktionsrate der Parameter prämenopausaler Hormonstatus, high-grade Tumore mit Triple-Negativität sowie einem BMI im übergewichtigen Bereich festgestellt werden [29, 75, 148, 187].



Im Kontrast dazu beschreiben Sueta, A., et al. (2012) in ihrer Studie mit 715 japanischen Brustkrebspatientinnen ausdrücklich den postmenopausalen Hormonrezeptorstatus - in Kombination mit einem hohen BMI - als Prädilektionsfaktor für TNBC [177].

In einer weiteren Fall-Kontrollstudie mit 882 Brustkrebspatientinnen (darunter 132 TNBC-Patientinnen) belegen Somali, I., et al. (2013) weder für prä- noch für postmenopausale Patientinnen einen signifikanten Einfluss des BMI auf TNBC [170].

Mit einem Kollektiv von 197 TNBC Patientinnen (darunter 82 neoadjuvant behandelt) mag zunächst die Vermutung einer nur bedingt ausreichenden Repräsentativität naheliegen. Nach ausführlicher Recherche und Aufarbeitung der bereits publizierten nationalen und internationalen Literatur ergibt sich jedoch ein recht inhomogenes Meinungsbild mit **verschiedenen limitierenden Faktoren**. Sowohl für die Signifikanz des BMI - als prognostischem Faktor in Bezug auf TNBC - als auch seine Relevanz in prä-/ postmenopausalem Alter und neoadjuvant behandelten Kollektiven, ergaben sich gegensätzliche Ergebnisse. Die Tatsache, dass sowohl kleine als auch große teils multizentrische Studien mit ihren Erkenntnissen in Opposition zueinander stehen, lässt neben der Kollektivgröße noch weitere Einflüsse zu vermuten.

Eine Möglichkeit wäre zunächst der BMI selbst. Anders als eine genaue Körperfettanalyse, stellt der BMI nur einen Näherungswert zur Bestimmung eines möglichen Übergewichts im Verhältnis zur Körpergröße dar, lässt jedoch die Differenzierung zwischen Körperfett und Muskulatur außen vor. In zahlreichen Studien konnte zudem nachgewiesen werden, dass es einen prognostischen Unterschied macht, ob das Körperfett stammbetont ist oder mehr der Verteilung eines kurvigen Körperschemas entspricht. Insbesondere das intraabdominale Bauchfett hat hierbei einen entscheidenden Einfluss auf das Entstehen und die Prognose von Herz-Kreislaufkrankungen oder auch auf das metabolische Syndrom [15, 30].

Ein zusätzlicher Faktor sind die teilweise nur wenig differenzierten Angaben zum exakten Gewicht. Während unser Kollektiv in vier Gewichtskategorien (je nach BMI untergewichtig, normalgewichtig, übergewichtig, adipös) unterteilt wurde, setzten viele Studien lediglich eine Grenze bei einem BMI Wert  $\leq$  25. Durch die große Varianz der BMI-Werte in unserem Kollektiv, beispielsweise im übergewichtigen Bereich (höchster gemessener BMI-Wert bei 45), kann auch bei anderen größeren Studien eine ähnlich große Streuung der Werte vermutet werden.

Eine weitere Beeinflussung besteht in den nur bedingt übereinstimmenden Studienvoraussetzungen. Ähneln sich die Patientinnen hinsichtlich ihrer Krankheitsschwere? Liegen Rezidive oder Metastasen vor? Besteht eine mögliche Beeinflussung durch Komorbiditäten oder zusätzliche Erkrankungen?

Inwiefern erhielten die Patientinnen der Kollektive eine ähnliche Therapie? Gibt es hormonelle Schwankungen bzw. kulturelle Einflüsse je nach Herkunft der Patientin?

Über diese Einflüsse hinaus ist es möglich, dass die verschiedenen molekularen Subtypen des triple-negativen Mammakarzinoms (siehe Kapitel 2.1.1) auch unterschiedlich stark auf Risikofaktoren, wie etwa den BMI, reagieren und unter anderem aus diesem Grund eine Varianz der Ergebnisse ermöglicht wird.

### 5.1.2 Konsum von Nikotin

Nach erfolgter Datenauswertung zeigte sich weder für die **Gesamtüberlebensrate noch für das rezidivfreie Überleben** ein statistisch signifikanter Einfluss des aktuellen oder vergangenen Nikotinkonsums. Dieses Ergebnis entspricht auch den Resultaten ähnlicher Studien zu diesem Thema, welche in den letzten Jahren bereits veröffentlicht worden sind.

Sowohl in kleinen als auch in großen Kollektiven nationaler und internationaler Forschungen konnte zwar ein Einfluss des Nikotinkonsums auf die allgemeine Mortalität bei Brustkrebspatientinnen nachgewiesen werden [8, 76, 162, 181]. Im Hinblick auf die brustkrebspezifische Mortalität bei triple-negativen Mammakarzinomen zeigte sich jedoch zumeist kein statistisch signifikanter Einfluss. In seinem Kollektiv von 5791 Brustkrebspatientinnen, darunter 694 TNBC-Patientinnen, untersuchte Park (2016) den Einfluss von Nikotinkonsum auf das Brustkrebsrisiko in Zusammenhang mit der Menopause und dem Hormonrezeptorstatus bei afroamerikanischen Frauen. Mit einer vergleichbaren Verteilung der Frauen auf den Raucherstatus „Aktuell“ (19 %), „Früher“ (26 %) und „Niemals“ (55 %) - wie bei unserem Kollektiv - zeigte sich auch in dieser Studie kein signifikanter Einfluss auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben [138].

In einem deutschen Studienkollektiv von 3340 postmenopausalen Brustkrebspatientinnen (darunter 538 triple-negativ) wurde der Einfluss von prädiagnostischem Nikotinkonsum untersucht. Für Luminal-A aber auch für triple-negative Tumore ergibt sich demnach ein zweifach erhöhtes Gesamtmortalitätsrisiko. Bezüglich der brustkrebspezifischen Mortalität zeigt sich jedoch bei keinem der untersuchten Subtypen ein relevantes Risiko durch aktuellen oder früheren Nikotinkonsum [162]. Übereinstimmende Ergebnisse konnten sowohl in weiteren gemischten als auch in rein triple-negativen Patientenkollektiven für den aktuellen und den früheren Nikotinkonsum nachgewiesen werden [87, 96, 183, 187].

Nur zwei Studien konnten bislang eine mögliche Signifikanz des Nikotinkonsums bei triple-negativem Brustkrebs vorweisen. In einer Fall-Kontrollstudie mit einem Kollektiv von 831 Brustkrebspatientinnen, darunter 135 TNBC Patientinnen und einer Kontrollgruppe von 913 Patientinnen konnte ein erhöhtes Risiko bei aktuellem und früherem Nikotinkonsum für alle vier Subtypen (TN, positive/ negative Hormonrezeptoren) nachgewiesen werden [186]. Costa et al. beschreibt zudem in seinem Kollektiv neben einer signifikanten Verringerung des Gesamt- sowie insbesondere des rezidivfreien Überlebens gleichzeitig auch eine erhöhte Gesamtmortalität und erhöhtes Rezidivrisiko bei TNBC [39].

Im Kontrast dazu weisen Studien, welche den Fokus auf den Zusammenhang des Nikotinkonsums und des Status der einzelnen Hormonrezeptoren Östrogen oder Progesteron legten, ein gemischtes Meinungsbild auf. In diversen Kollektiven konnte demnach eine statistische Signifikanz des Nikotinkonsums für Östrogenpositive (ER+) jedoch nicht für Östrogennegative (ER-) Tumore belegt werden [12, 13, 92, 96].

Insbesondere der Einfluss auf Luminal-A Tumore (positive Hormonrezeptoren Östrogen und Progesteron, negativer HER2/neu Rezeptor) bestätigte sich in mehreren Kollektiven [54, 162]. In seinem Kollektiv von 2003 Patientinnen verglich Butler (2016) den Einfluss verschiedener Lebensstilfaktoren wie Nikotin- und Alkoholkonsum in Abhängigkeit des molekulargenetischen Subtyps luminal oder basal. Während luminale Tumore (Luminal A und B) hormonrezeptorpositiv sind, zählen triple-negative Mammakarzinome in etwa 80 % der Fälle zu dem basalähnlichen Subtyp und umgekehrt (siehe Pathomorphologie, Kapitel 2.1.1.).

Im Vergleich beider Tumortypen kann daher von einer annehmbaren Repräsentativität des basalen Subtyps für den triple-negativen Brustkrebs ausgegangen werden. Butler analysierte beide Tumore und konnte einen Einfluss des Nikotinkonsums auf luminale jedoch aber nicht auf basale Tumore feststellen [27].

Im Widerspruch dazu stehen die Resultate verschiedener Studien, welche insbesondere östrogen- aber auch progesteronnegativen Tumoren (ER- , PR- ) eine Beeinflussbarkeit durch Nikotin nachweisen [43, 114, 125]. Ein Grund dafür könnte hierbei die jeweils große Fallzahl der zitierten Studien - teils Metaanalysen - sein im Vergleich zum Homburger Kollektiv.

Bezüglich des Einflusses des aktuellen und früheren Nikotinkonsums auf **die Ansprechrate einer neoadjuvanten Chemotherapie** zeigte sich im eigenen Kollektiv keine statistische Signifikanz. Die einzige weitere Studie, welche sich mit diesem Zusammenhang beschäftigt hat, konnte einen signifikanten Einfluss von Nikotin auf bestimmte Chemotherapeutika (slow N-AT2, N-

Acetyltransferase 2), welche in der neoadjuvanten Chemotherapie bei Mammakarzinomen Verwendung finden, nachweisen.

Ebenso bestätigte sich hier ein prognostisch ungünstiger Effekt auf triple-negative und Luminal A Tumore, dies jedoch unabhängig einer neoadjuvanten Vorbehandlung derselben [162]. Insbesondere in diesem Bereich besteht daher noch genügend Forschungsbedarf um eine mögliche Korrelation von TNBC, Nikotinkonsum und dem Ansprechen einer neoadjuvanten Therapie näher zu untersuchen. Trotz eines recht homogenen Meinungsbildes hinsichtlich der Signifikanz des Nikotineinflusses auf TNBC variieren manche Studien in Bezug auf die einzelnen Hormonrezeptoren. Die ambivalenten Resultate der Wirkung von Nikotin auf die Gesamtmortalität bzw. brustkrebsspezifische Mortalität verdeutlicht die - trotz gleicher Thematik nur schwer zu eliminierenden - Einflüsse bzw.

**limitierenden Faktoren** beim Vergleich zweier Studien.

Beim Nikotinkonsum ist neben dem vorab vergleichsweise kleinen Studienkollektiv zunächst der angegebene Konsum als subjektive Patientenangabe zu sehen, welche weder überprüft noch exakt abgeschätzt werden kann. Es ist ein retrospektiver Wert, dessen gesundheitsschädigende Wirkung in der Zukunft kaum absehbar ist.

Hinzu kommt der bis dato noch nicht exakt abgrenzbare Einfluss auf die Gesamtmortalität sowie die brustkrebsspezifische Mortalität. Zwar konnten verschiedene Studien die östrogenhemmende Wirkung von Zigarettenrauch nachweisen, jedoch fehlt bislang eine ähnliche Ursache-Wirkung-Korrelation wie sie auch bei Bronchialkarzinomen belegt werden konnte [138, 183]. Zudem ist nicht kalkulierbar, in welchen Ausmaßen passives Rauchen in die Forschungsergebnisse mit einfließt.

Eine weitere mögliche Variable könnte, ähnlich wie auch bei der Diskussion des BMI, der Menopausenstatus der Patientinnen sein. Gerade bei gemischten Kollektiven mit Frauen im prä- und postmenopausalen Alter zeigt sich eine verstärkte Auswirkung des Nikotinkonsums bei Frauen, welche im jüngeren Alter noch vor der ersten Schwangerschaft begonnen haben, stark zu rauchen [14, 70, 138].

Ein zusätzlicher Störfaktor könnte zudem in der Interaktion verschiedener Lebensstilfaktoren liegen. In einer umfassenden Metaanalyse von 53 Studien - 58 515 Brustkrebspatientinnen und 95 067 gesunden Kontrollprobandinnen - zeigte sich eine vom Alkoholkonsum abhängige Signifikanz des Einflusses von Nikotin auf das Brustkrebsrisiko. Dieses blieb in einem rein alkoholabstinenten Kollektiv von 22 255 Patientinnen sowohl für frühere als auch aktuelle Raucher identisch, verschlimmerte sich jedoch um 7,1 % pro konsumierten 10 g Alkohol pro Tag bei Konsumentinnen [73].

Die neue Herausforderung, beide Lebensstilfaktoren unabhängig voneinander zu bewerten, verkompliziert die für sich schon mühsame Messmethode dieser subjektiven Erfragungsparameter. Erschwerend hinzu kam die unterschiedliche Kategorisierung des Konsums der Patientinnen, welche teils in einer detaillierten Gliederung der Raucheranamnese mit Beginn, Dauer, Ende sowie Anzahl der täglichen und wöchentlichen Zigarettenpackungen bestand, teilweise aber auch nur in der simplen Aufteilung in Raucher und Nichtraucher. Die mögliche Bandbreite in der Intensität des Nikotinkonsums wirkt sich nachteilig auf eine gute Vergleichbarkeit der Studien aus.

### 5.1.3 Konsum von Alkohol

Auch im Hinblick auf den Einfluss des Alkoholkonsums zeigte sich im studieneigenen Kollektiv weder für die **Gesamtüberlebensrate, noch für die rezidivfreie Überlebensrate** ein statistisch signifikantes Ergebnis. Nach eingehender Analyse der Resultate themenverwandter nationaler und internationaler Studien zeigte sich trotz sehr variabler und oft länderspezifischer Berechnung der konsumierten Alkoholsorte und -menge ein überwiegend einheitliches Meinungsbild. Abgesehen von wenigen Ausnahmen konnte in den meisten Studien ein signifikanter Einfluss auf östrogen- und/ oder progesteronrezeptorpositive, jedoch aber nicht auf triple-negative Mammakarzinome, belegt werden [92, 103, 175].

Eine der größten hierzu veröffentlichten Studien beschäftigte sich mit der Wirkung von Nikotin- und Alkoholkonsum in Relation zu östrogenrezeptorpositivem, HER2/neu überexpressivem und triple-negativem Brustkrebs. In einem Kollektiv von 909 ER+, 1290 TN und 489 HER2/neu Tumoren wies Baglia (2018) eine signifikante Wirkung auf östrogenpositive Mammakarzinome nach [13].

Verschiedene Kollektive dokumentierten diesen Zusammenhang insbesondere für die Kategorie der Luminal A Tumore mit hormonrezeptorpositiven und HER2/neu-negativen Tumoren bei einem niedrigen Proliferationsindex Ki-67 [54, 79].

Lius (2015) experimentelle Arbeit stützt diesen Sachverhalt mit einem nachgewiesenen 10-15 - fach erhöhten transkriptionellen Risiko von Östrogen durch eine alkoholabhängige Stimulation von östrogenpositiven Tumorzellen [109].

Im Gegensatz dazu veranschaulichte Williams (2017) bei einem 5108 Personen umfassenden Kollektiv afroamerikanischer Patientinnen ein durch den Alkoholkonsum verstärktes Brustkrebsrisiko bei allen untersuchten Subtypen [199]. Zum selben Ergebnis kam auch die durch Jung (2016) zu einer großen Metaanalyse zusammengefasste Studie mit über 22 000 Brustkrebspatientinnen [91].

Bei nur wenigen Patientenkollektiven konnte unter Mitberücksichtigung des HER2/neu Status neben den hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen auch ein signifikanter Einfluss auf triple-negative Mammakarzinome bestätigt werden [63, 146].

Auf experimenteller Ebene konnte Zhao (2017) bei zwei Zellreihen mit triple-negativen Tumorzellen eine durch Alkohol verstärkte Zellproliferation, - Migration und – Invasion in vitro nachweisen [208]. Inwiefern der noch unbekannte Mechanismus dieses Forschungsergebnisses auch Einfluss auf potenzielle Diagnostik- und Therapieansätze beim triple-negativen Mammakarzinom hat, muss durch weitere Studien näher untersucht werden.

Unabhängig von der verhältnismäßig einheitlichen Auffassung der aktuellen Literatur zur Thematik zeigt sich auch in der Analyse der Alkoholkonsumwirkung eine Beeinflussung durch verschiedene **limitierende Faktoren**. Nicht nur die eingeschränkte Messbarkeit eines subjektiven Lebensstilparameters wie des Konsums von Genussmitteln, sondern auch die große Bandbreite an unterschiedlichen Mengenangaben- und Berechnungen derselben, erschwerte die Vergleichbarkeit mit den Daten des eigenen Kollektivs. Ebenfalls zeigte sich eine Limitierung durch die niedrigen Fallzahlen des Homburger Kollektivs.

Die Diskussion des Alkoholkonsums stützt sich daher ausschließlich auf den einfachen Ergebnisvergleich ohne eine exakte Untersuchung der jeweiligen Details hinsichtlich der Verteilung von Alkoholsorte- oder Menge sowie der Dauer des Konsums.

Hinsichtlich einer potentiellen Interaktion mit verschiedenen anderen Lebensstilfaktoren stellte sich der Alkoholkonsum überwiegend als unabhängiger Risikofaktor dar.

Zwar konnte - wie im Diskussionsteil des Nikotinkonsums erörtert - eine mögliche Verstärkung der Nikotinwirkung durch gleichzeitigen Alkoholkonsum nachgewiesen werden, jedoch aber kein rückwirkender Einfluss des Nikotins auf den Alkoholkonsum.

In einer der bislang umfangreichsten Fall-Kontrollstudien durch Hamajima (2002) bei über 58 000 Patientinnen konnte ein um 7 % erhöhtes Brustkrebsrisiko für jede zusätzlichen zehn Gramm Alkohol belegt werden. Diese Risikoerhöhung war jedoch dieselbe für Raucher und Nichtraucher [73].

Auch bezüglich des BMI zeigt sich keine signifikante Korrelation zwischen den beiden Faktoren. So wies Shin (2015) zwar eine statistische Signifikanz des Einflusses von Alkohol bei hormonrezeptornegativen Tumoren auf, dies jedoch nur bei Frauen mit einem BMI-Wert unter 25 [165, 185].

## 5.1.4 Körperliche Betätigung

Auch bezüglich der körperlichen Betätigung ergab sich weder für das **Gesamtüberleben, noch für das rezidivfreie Überleben** bei TNBC eine signifikante Beeinflussung.

Da der Begriff der körperlichen Betätigung sowohl persönlich als auch studienbezogen eine große Variabilität an Auslegungsmöglichkeiten mit sich bringt, wurde bewusst auf eine genaue Kategorisierung verzichtet. Die Vergleichbarkeit mit themenverwandten Studien ist daher rein ergebnisbasiert. Da sich aber ähnlich dem Konsum von Nikotin und Alkohol auch bei der körperlichen Betätigung ein recht einheitliches Meinungsbild ergibt, zeigt dies - unabhängig des Studiendesigns – die repräsentative Bedeutung eines sportlichen Lebensstils für Brustkrebserkrankte.

Sowohl in kleineren als auch größeren internationalen Kollektiven, welche sich mit der Thematik beschäftigt haben, konnte ein prognostisch signifikanter Effekt bei triple-negativen Mammakarzinomen nachgewiesen werden [5, 82, 178].

Ma (2016) belegte in einem Kollektiv von 4827 Patientinnen - darunter 348 mit TNBC – das signifikant sinkende Brustkrebsrisiko von insbesondere langjähriger und anstrengender körperlicher Betätigung auf TNBC [113]. Auch Shi (2017) konnte bei regelmäßigem Sport der Patientinnen eine prophylaktische Wirkung nachweisen [164]. Manche Studien bewiesen einen positiven Einfluss auf die Mortalität [34, 81] oder eine protektive Wirkung auf die Rekurrenz des TNBC [174].

Diverse größere Studien - wie beispielsweise Baos (2015) Untersuchung verschiedener Lebensstilfaktoren bei TNBC - dokumentieren sogar eine ausschließliche Beeinflussung von hormonrezeptornegativen (ER- PR-) Tumoren [17, 159, 186].

Im Vergleich dazu zeigte sich bei weiteren Studien, welche die körperliche Aktivität des Kollektivs in Assoziation mit dem Hormonrezeptorstatus begutachteten, auch ein zusätzlicher [3, 136, 139] oder aber ausschließlicher Einfluss auf hormonrezeptorpositive (ER+ und PR+) Tumore [160].

Nur in wenigen Kollektiven konnte keine signifikante Beeinflussung bei triple-negativen oder auch hormonrezeptornegativen Tumoren festgestellt werden.

So dokumentierte Ellingjord-Dale (2017) in einer Fall-Control Studie mit über 4700 Patientinnen einen alleinigen Einfluss auf Luminal A Tumore [54]. Auch in Gongs (2016) Risikoanalyse in einem afroamerikanischen Kollektiv wies nur für östrogenpositive Tumore signifikante Effekte nach [69].

Unabhängig von den weitgehend übereinstimmenden Resultaten bezüglich der prognostisch positiven Wirkung eines aktiven Lebensstils sind doch auch verschiedene **limitierende Faktoren** zu nennen,

welche eine exakte Vergleichbarkeit erschweren bzw. manche Studien in ihrer Repräsentativität einschränken können.

Der wichtigste Störfaktor liegt hierbei in der großen Bandbreite der Begriffsdefinition der körperlichen Betätigung. So individuell die Abstufungen zwischen leichter körperlicher Bewegung und anstrengendem Kraft- oder Ausdauersport sind, so vielfältig sind auch die Untersuchungen in den einzelnen Studien. Die Untersuchung der körperlichen Aktivität variiert demnach zwischen dem Effekt von aktiver Freizeitbeschäftigung, über Aktivität im Haushalt, bis zu starker körperlicher Anstrengung bei bestimmten Sportarten. Diese Differenzen spiegeln sich auch in den Ergebnissen wieder. Dementsprechend analysierte Steindorf (2013) einen stärkeren Effekt von sehr aktiver körperlicher Betätigung bei hormonrezeptorpositiven Tumoren, während Haushaltsaktivitäten interessanterweise eher mit hormonrezeptornegativen Tumoren assoziiert waren. [173].

Auch Enger (2000) betitelte die statistische Signifikanz seiner Studie über die Wirkung des BMI und der körperlichen Aktivität in Abhängigkeit des Hormonrezeptorstatus als „borderline statistical significance“ [58].

Auch an dieser Stelle ist auf die natürliche Limitation durch die begrenzten Fallzahlen des Homburger Kollektivs im Vergleich zu der Aussagekraft der oben aufgeführten - teils mehrere tausend Probanden umfassenden - Metaanalysen hinzuweisen.

Ein weiterer wichtiger Parameter, welcher auch in mehreren Studien spezifisch angesprochen wird, ist der Menopausenstatus der Patientinnen.

Zwar weisen diverse Studien eine Beeinflussung sowohl bei prämenopausalen und postmenopausalen Frauen nach [3, 58]. Die Mehrheit der Publikationen schreibt jedoch der postmenopausalen Frau - unabhängig des hormonellen Brustkrebssubtyps - einen prognostisch stärkeren Effekt körperlicher Aktivität zu [136, 160]. Der detaillierte molekularbiologische Zusammenhang ist bisher unklar. Ein Gedanke ist jedoch die Intensität sowie insbesondere die verlängerte Dauer sportlicher Aktivität bei postmenopausalen Patientinnen [119].

Die Beeinflussung der Signifikanz einer Studie durch das Verhältnis von prä- zu postmenopausalen Frauen ist demnach also durchaus plausibel.

Eine zusätzliche Beobachtung mehrerer Studien ist die begrenzte, teils fehlende Wirkung selbst schwerer körperlicher Aktivität auf Patientinnen mit positiver familiärer Brustkrebsanamnese [28, 69]. Die bekannteste Version des hereditären Brustkrebses tritt in Form der beiden Hochrisikogene BRCA1 und BRCA2 auf. Da beide sich auch gehäuft bei triple-negativ erkrankten Patientinnen finden, zeigt sich hier eine - je nach molekularer Herkunft des TNBC - nur bedingt durch körperliche Aktivität beeinflussbare Erkrankung.



## 5.1.5 Schwangerschaft

Unsere Auswertung weist weder für das **Gesamtüberleben, noch für das rezidiv-freie Überleben** bei TNBC im Hinblick auf die Auswirkung einer oder mehrerer Schwangerschaften ein statistisch signifikantes Ergebnis auf. Dieses Resultat deckt sich auch mit den Erkenntnissen weiterer internationaler Studien.

So bestätigt Yang (2011) mit einer 35 568 Patienten aus 34 Studien umfassenden Arbeit den Zusammenhang von Multiparität und einem erhöhtem Brustkrebsrisiko bei hormonrezeptorpositivem Brustkrebs, jedoch aber nicht bei TNBC, da hierbei der hormonabhängige Stimulus auf die Proliferation des Brustgewebes fehlt [204]. Auch Andersons (2014) multizentrische Metaanalyse verschiedener reproduktiver Risikofaktoren konnte keine Assoziation selbiger mit hormonrezeptornegativen Subtypen nachweisen [9].

Diesen Resultaten gegenüber steht jedoch eine Studie der Korean Breast Cancer Society, welche bei Multiparen, insbesondere aber bei Frauen mit mehr als drei Schwangerschaften, ein verhältnismäßig hohes Risiko für triple-negativen Brustkrebs sieht [137].

Dem entspricht auch Mouh et al., welcher in seinem Kollektiv neben dem Menopausenstatus sowie der Einnahme von Kontrazeptiva auch den Schwangerschaftsstatus als indirekten Einflussfaktor auf TNBC beschreibt [126].

Auch in weiteren Studien wird die Schwangerschaft als ein wichtiger Faktor für die erhöhte Inzidenz von high-grade Tumoren und deren verkürzter Progression bei triple-negativen Karzinomen angesehen, da insbesondere TNBC einen nicht unerheblichen Anteil des schwangerschaftsassozierten Brustkrebses (PABC) darstellt [11, 55].

Auch bezüglich des Parameters Schwangerschaft zeigen sich konträre Studienergebnisse, welche vermuten lassen, dass der triple-negative Brustkrebs nicht nur durch Lebensstilfaktoren sondern auch durch Variablen wie beispielsweise eine unterschiedlich lange Stillzeit oder die Anzahl an Schwangerschaften als **limitierende Faktoren** beeinflusst werden kann. Hierbei wurde bei den meisten Studien nur die Einteilung in „nicht schwanger“, „schwanger“ oder „Multipara“ vorgenommen, welche Spielraum für unterschiedliche Resultate zulässt.

Eventuell kann auch die ethnische Herkunft eine Rolle spielen. Zudem untersuchen die beiden letztgenannten Studien mit dem schwangerschaftsassozierten TNBC einen Subtypen, welcher dem normalen TNBC in Aggressivität noch überlegen sein soll, sodass auch hier ein individueller Fokus gesetzt worden ist.

## 6. Anhang

### 6.1 Klassifikationen und Grading

Alle in Kapitel 6.1 aufgeführten Abbildungen wurden der aktuellen Interdisziplinären S3 Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Stand Februar 2020) entnommen (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>) (Stand Februar 2020) [2].

#### 6.1.1 TNM-Klassifikation

##### Tumorausdehnung

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ
Tis (Paget)	M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor

T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser
T1mi	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser
T1a	größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser
T1b	größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser
T1c	größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, soweit unter T4a–T4d beschrieben
T4a	Ausdehnung auf Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)
T4b	Ödem (einschließlich „peau d’orange“) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust
T4c	Kriterien 4a und 4b
T4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

**Abbildung 36:** T-Klassifikation der TNM-Klassifikation aus der Interdisziplinären S3 Leitlinie.

## Lymphknotenstatus

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II
N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren* ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N2a	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
N2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supra-klavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
N3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
N3b	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supra-klavikulären Lymphknoten

**Abbildung 37:** N-Klassifikation der TNM-Klassifikation aus der Interdisziplinären S3 Leitlinie.

## Auftreten von Metastasen

Die M-Klassifikation unterteilt sich in M0 = keine Fernmetastasen und M1 = Fernmetastasen.

## 6.1.2 pTNM-Klassifikation

### Tumorausdehnung pT

Die pT-Einteilung entspricht der T-Einteilung der TNM-Klassifikation.

### Lymphknotenstatus pN

pN1	Mikrometastasen; Metastase(n) in 1-3 ipsilateralen Lymphknoten und/oder mikroskopische Metastasen in Sentinel-Lymphknoten entlang der ipsilateralen A. mammaria interna (nicht klinisch erkennbar)
pN1 mi	Mikrometastase(n) (> 0,2 mm und/oder mehr als 200 Tumorzellen, aber nicht größer als 0,2 cm)
pN1 a	1–3 axilläre Lymphknotenmetastase(n), mindestens eine > 2 mm
pN1 b	Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n)
pN1 c	Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten <i>und</i> Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
pN2	Metastase(n) in 4–9 ipsilateralen axillären Lymphknoten <i>oder</i> in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN2 a	Metastasen in 4–9 axillären Lymphknoten, darunter mindestens eine > 2 mm
pN2 b	Metastasen in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN3	Metastasen wie nachfolgend beschrieben:
pN3 a	Metastase(n) in $\geq 10$ ipsilateralen axillären Lymphknoten (wenigstens eine > 2 mm) <i>oder</i> in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
pN3 b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase <i>oder</i> Lymphknotenmetastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Untersuchung des/der Sentinellymphknoten(s), aber nicht klinisch erkennbar
pN3 c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

**Abbildung 38:** pN-Klassifikation der pTNM-Klassifikation aus der Interdisziplinären S3 Leitlinie.

## Auftreten von Metastasen pM

Bei mikroskopischer Bestätigung einer Metastase kann die Kategorisierung in pM vorgenommen werden.

### 6.1.3 Grading

Merkmale	Kriterien	Scorewerte	
Tubulusausbildung	> 75 %	1	
	10-75 %	2	
	< 10	3	
Kernpolymorphie	Gering	1	
	mittelgradig	2	
	stark	3	
Mitoserate <sup>a</sup>	0-5/10 HPF	1	
	6-11/10 HPF	2	
	> 12/10 HPF	3	
	Summenscore	3-9	
Summenscore	Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition
3,4,5	Gering	G1	gut differenziert
6,7	mäßig	G2	mäßig differenziert
8,9	hoch	G3	schlecht differenziert
<p>HPF = high power field; Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße für die Zuordnung der Scorewerte entsprechend Elston und Ellis [435]. Die hier angegebenen Kriterien gelten für einen Gesichtsfelddurchmesser von 0,45 mm entsprechend einem einfachen Lichtmikroskop mit Sehfeldzahl 18 ohne Großfeldtubus.</p>			

**Abbildung 39:** Klassifikation des Gradings aus der Interdisziplinären S3 Leitlinie.

## 6.2 Fragebogen

### Patientenaufklärung für Patientinnen zur Teilnahme an der Studie mit dem Titel:

#### Einfluss von Lifestylefaktoren auf die Prognose und das Ansprechen einer neoadjuvanten Chemotherapie beim triple negativen Mammakarzinom

Sehr geehrte Patientin,

jährlich erkranken über 70.000 Frauen an Brustkrebs. Ca 15-20 % von ihnen haben einen besonderen Subtypen, einen hormonunabhängigen Brustkrebs auch triple-negativ genannt.

Da wir noch nicht alles über diesen Subtypen wissen, möchten wir nun im Rahmen einer Promotionsarbeit den Einfluss verschiedener Lifestylefaktoren wie beispielsweise des Konsums von Alkohol und Nikotin, des Körpergewichtes auf die Prognose des triple-negativen Brustkrebses und dessen Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie untersuchen.

Hierzu benötigen wir von Ihnen weitere Informationen. Siehe anbei liegender Fragebogen.

Ihre Daten werden anonymisiert, dies bedeutet, dass keine Rückschlüsse von anderen Personen auf Sie gezogen werden können. Die Namensliste und Ihre Einverständniserklärung werden nur den Verantwortlichen (Doktorandin Christina Schneider, Betreuerin Dr. Gilda Schmidt und Prof. Solomayer) zugänglich sein.

Auch wenn von den wissenschaftlichen Untersuchungen kein direkter Einfluss auf Ihren Krankheitsverlauf oder die Behandlung Ihrer Erkrankung erwartet werden kann, können Sie durch Ihre Bereitschaft, einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Brustkrebsbehandlung leisten. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen können in Zukunft für andere Patientinnen von Bedeutung sein.

#### Entscheidungsfreiheit

Ihre Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie ist **vollkommen freiwillig**. Ihre Zustimmung oder Ablehnung hat **keine** Auswirkungen auf die weitere Behandlung und Betreuung in unserer Klinik.

Sie können jederzeit (auch nach Abschluss der Behandlung) eine gegebene Einwilligung ohne Angabe von Gründen bei der unten angegebenen Kontaktstelle mündlich oder schriftlich widerrufen, ohne dass dies nachteilige Folgen für Sie oder Ihre weitere medizinische Behandlung hat.

Kontaktstelle: *Universitäts-Frauenklinik Homburg, Klinikdirektor: Prof. Dr. E. Solomayer*  
Anschrift: *Kirrbergerstr. 100, 66424 Homburg*  
Telefonnummer: *06841/1628000*

# Fragebogen

Patienten-Name: \_\_\_\_\_

Geb. Datum: \_\_\_\_\_

Gewicht/Körpergröße: \_\_\_\_\_

Nikotin (täglich und über wie viele Jahre): \_\_\_\_\_

Nikotin aktuell: ja / nein

Pille jetzt oder früher eingenommen ja / nein, wenn ja über wie viele Jahre :

Haben Sie alternative Behandlungsverfahren in Anspruch genommen: ja nein

Haben Sie häufig Gewichtsschwankungen? \_\_\_\_\_ ja / nein,  
wenn ja wie viele Kg \_\_\_\_\_

Alkohol (wieviel z.B. 1 Glas täglich, Sorte: Bier, Wein, etc.): \_\_\_\_\_

Sport (Stunden pro Woche): \_\_\_\_\_

Schwangerschaften (Anzahl): \_\_\_\_\_



## **Einwilligungserklärung für Patientinnen zur Teilnahme an der Studie mit dem Titel:**

### **Einfluss von Lifestylefaktoren auf die Prognose und das Ansprechen einer neoadjuvanten Chemotherapie beim triple-negativen Mammakarzinom**

**für:** \_\_\_\_\_

**geb.:** \_\_\_\_\_

#### *Erklärung der Patientin, des Patienten nach dem Aufklärungsgespräch mit dem Arzt / Ärztin*

Herr/Frau Dr. .... hat mir anhand der Hinweise im Merkblatt den Zweck und die Vorgehensweise dieser wissenschaftlichen Untersuchung ausführlich dargelegt. Alle Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet und das **Aufklärungsblatt** habe ich erhalten.

Außerdem ist mir bekannt, dass ich meine Einwilligung zur Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass dadurch irgendwelche Nachteile für meine Behandlung und Betreuung in der Klinik entstehen.

Hiermit willige ich ein

◆ **an der oben genannten Studie und der Erhebung meiner Daten im Rahmen dieser teilzunehmen.**

◆ Für den Fall, dass die Untersuchungen zu neuen bedeutsamen Erkenntnissen in Bezug auf die Behandlung meiner Erkrankung führen, bitte ich um Benachrichtigung. In diesem Fall stimme ich einer Kontaktaufnahme durch die zuständige Einrichtung des Universitätsklinikums des Saarlandes zu.

Die unterschriebene Einwilligungserklärung wurde mir in Kopie ausgehändigt.

Homburg,

den.....

.....  
Unterschrift der Patientin

.....  
Unterschrift des Arztes

**Die gegebene Einwilligung ist freiwillig und kann jederzeit ohne die Angabe von Gründen mündlich oder schriftlich bei: Prof. Dr. E. Solomayer, Universitäts-Frauenklinik Homburg, Kirrbergerstr. 100, 66424 Homburg, Tel.: 06841/1628000 widerrufen werden, ohne dass dies nachteilige Folgen für die weitere medizinische Behandlung hat.** Es gelten die im Aufklärungstext beschriebenen Maßnahmen zur Wahrung des Datenschutzes.

**Abbildung 39:** Patientenaufklärung und Fragebogen für Patientinnen zur Teilnahme an der Studie mit dem Titel „Einfluss von Lifestylefaktoren auf die Prognose und das Ansprechen einer neoadjuvanten Chemotherapie beim triple-negativen Mammakarzinom“

## 7. Literaturverzeichnis

1. <LL\_Mammakarzinom\_Langversion\_4.4.pdf>.
2. **S3 Leitlinienprogramm Mammakarzinom.** 2020.
3. Adams SA, Matthews CE, Hebert JR, Moore CG, Cunningham JE, Shu XO, Fulton J, Gao Y, Zheng W: **Association of physical activity with hormone receptor status: the Shanghai Breast Cancer Study.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, **15**(6):1170-1178.
4. Ademuyiwa FO, Groman A, O'Connor T, Ambrosone C, Watroba N, Edge SB: **Impact of body mass index on clinical outcomes in triple-negative breast cancer.** *Cancer* 2011, **117**(18):4132-4140.
5. Agostini D, Natalucci V, Baldelli G, De Santi M, Donati Zeppa S, Vallorani L, Annibalini G, Lucertini F, Federici A, Izzo R *et al*: **New Insights into the Role of Exercise in Inhibiting mTOR Signaling in Triple-Negative Breast Cancer.** *Oxid Med Cell Longev* 2018, **2018**:5896786.
6. Akinyemiju T, Oyekunle T, Salako O, Gupta A, Alatise O, Ogun G, Adeniyi A, Deveaux A, Hall A, Ayandipo O *et al*: **Metabolic Syndrome and Risk of Breast Cancer by Molecular Subtype: Analysis of the MEND Study.** *Clin Breast Cancer* 2021.
7. Al-Mahmood S, Sapiezynski J, Garbuzenko OB, Minko T: **Metastatic and triple-negative breast cancer: challenges and treatment options.** *Drug Deliv Transl Res* 2018, **8**(5):1483-1507.
8. Ambrosone CB, Kropp S, Yang J, Yao S, Shields PG, Chang-Claude J: **Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 genotypes, and breast cancer risk: pooled analysis and meta-analysis.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008, **17**(1):15-26.
9. Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME: **Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature.** *Breast Cancer Res Treat* 2014, **144**(1):1-10.
10. Arriagada R, Le MG, Dunant A, Tubiana M, Contesso G: **Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period.** *Cancer* 2006, **106**(4):743-750.
11. Asztalos S, Pham TN, Gann PH, Hayes MK, Deaton R, Wiley EL, Emmadi R, Kajdacsy-Balla A, Banerji N, McDonald W *et al*: **High incidence of triple negative breast cancers following pregnancy and an associated gene expression signature.** *Springerplus* 2015, **4**:710.
12. Atkinson RL, El-Zein R, Valero V, Lucci A, Bevers TB, Fouad T, Liao W, Ueno NT, Woodward WA, Brewster AM: **Epidemiological risk factors associated with inflammatory breast cancer subtypes.** *Cancer Causes Control* 2016, **27**(3):359-366.
13. Baglia ML, Cook LS, Mei-Tzu C, Wiggins C, Hill D, Porter P, Li CI: **Alcohol, smoking, and risk of Her2-overexpressing and triple-negative breast cancer relative to estrogen receptor-positive breast cancer.** *Int J Cancer* 2018, **143**(8):1849-1857.
14. Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M: **Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer.** *Lancet* 2002, **360**(9339):1044-1049.
15. Bandera EV, Chandran U, Hong CC, Troester MA, Bethea TN, Adams-Campbell LL, Haiman CA, Park SY, Olshan AF, Ambrosone CB *et al*: **Obesity, body fat distribution, and risk of breast cancer subtypes in African American women participating in the AMBER Consortium.** *Breast Cancer Res Treat* 2015, **150**(3):655-666.
16. Bao J, Borja N, Rao M, Huth J, Leitch AM, Rivers A, Wooldridge R, Rao R: **Impact of weight change during neoadjuvant chemotherapy on pathologic response in triple-negative breast cancer.** *Cancer Med* 2015, **4**(4):500-506.
17. Bao PP, Zhao GM, Shu XO, Peng P, Cai H, Lu W, Zheng Y: **Modifiable Lifestyle Factors and Triple-negative Breast Cancer Survival: A Population-based Prospective Study.** *Epidemiology* 2015, **26**(6):909-916.

18. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V: **Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry.** *Cancer* 2007, **109**(9):1721-1728.
19. Bennani-Baiti B, Bennani-Baiti N, Baltzer PA: **Diagnostic Performance of Breast Magnetic Resonance Imaging in Non-Calcified Equivocal Breast Findings: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis.** *PLoS One* 2016, **11**(8):e0160346.
20. Bergin ART, Loi S: **Triple-negative breast cancer: recent treatment advances.** *F1000Res* 2019, **8**.
21. Bhoo-Pathy N, Verkooijen HM, Wong FY, Pignol JP, Kwong A, Tan EY, Aishah Taib N, Nei WL, Ho GF, Tan B *et al*: **Prognostic role of adjuvant radiotherapy in triple-negative breast cancer: A historical cohort study.** *Int J Cancer* 2015, **137**(10):2504-2512.
22. Bick U, Engel C, Krug B, Heindel W, Fallenberg EM, Rhiem K, Maintz D, Golatta M, Speiser D, Rjosk-Dendorfer D *et al*: **High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer.** *Breast Cancer Res Treat* 2019, **175**(1):217-228.
23. Biswas T, Efirid JT, Prasad S, Jindal C, Walker PR: **The survival benefit of neoadjuvant chemotherapy and pCR among patients with advanced stage triple negative breast cancer.** *Oncotarget* 2017, **8**(68):112712-112719.
24. Bonsang-Kitzis H, Chaltier L, Belin L, Savignoni A, Rouzier R, Sablin MP, Lerebours F, Bidard FC, Cottu P, Sastre-Garau X *et al*: **Beyond Axillary Lymph Node Metastasis, BMI and Menopausal Status Are Prognostic Determinants for Triple-Negative Breast Cancer Treated by Neoadjuvant Chemotherapy.** *PLoS One* 2015, **10**(12):e0144359.
25. Brouckaert O, Wildiers H, Floris G, Neven P: **Update on triple-negative breast cancer: prognosis and management strategies.** *Int J Womens Health* 2012, **4**:511-520.
26. Buchholz TA, Somerfield MR, Griggs JJ, El-Eid S, Hammond ME, Lyman GH, Mason G, Newman LA: **Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline.** *J Clin Oncol* 2014, **32**(14):1502-1506.
27. Butler EN, Tse CK, Bell ME, Conway K, Olshan AF, Troester MA: **Active smoking and risk of Luminal and Basal-like breast cancer subtypes in the Carolina Breast Cancer Study.** *Cancer Causes Control* 2016, **27**(6):775-786.
28. Carpenter CL, Ross RK, Paganini-Hill A, Bernstein L: **Effect of family history, obesity and exercise on breast cancer risk among postmenopausal women.** *Int J Cancer* 2003, **106**(1):96-102.
29. Chen FY, Ou HY, Wang SM, Wu YH, Yan GJ, Tang LL: **Associations between body mass index and molecular subtypes as well as other clinical characteristics of breast cancer in Chinese women.** *Ther Clin Risk Manag* 2013, **9**:131-137.
30. Chen HL, Ding A, Wang ML: **Impact of central obesity on prognostic outcome of triple negative breast cancer in Chinese women.** *Springerplus* 2016, **5**:594.
31. Chen JH, Agrawal G, Feig B, Baek HM, Carpenter PM, Mehta RS, Nalcioglu O, Su MY: **Triple-negative breast cancer: MRI features in 29 patients.** *Ann Oncol* 2007, **18**(12):2042-2043.
32. Chen L, Cook LS, Tang MT, Porter PL, Hill DA, Wiggins CL, Li CI: **Body mass index and risk of luminal, HER2-overexpressing, and triple negative breast cancer.** *Breast Cancer Res Treat* 2016, **157**(3):545-554.
33. Chen QF, Huang T, Shen L, Wu P, Huang ZL, Li W: **Prognostic factors and survival according to tumor subtype in newly diagnosed breast cancer with liver metastases: A competing risk analysis.** *Mol Clin Oncol* 2019, **11**(3):259-269.
34. Chen X, Lu W, Zheng W, Gu K, Matthews CE, Chen Z, Zheng Y, Shu XO: **Exercise after diagnosis of breast cancer in association with survival.** *Cancer Prev Res (Phila)* 2011, **4**(9):1409-1418.

35. Chen X, Yu X, Chen J, Yang Z, Shao Z, Zhang Z, Guo X, Feng Y: **Radiotherapy can improve the disease-free survival rate in triple-negative breast cancer patients with T1-T2 disease and one to three positive lymph nodes after mastectomy.** *Oncologist* 2013, **18**(2):141-147.
36. Choi Y, Park SK, Ahn KJ, Cho H, Kim TH, Yoon HK, Lee YH: **Being Overweight or Obese Increases the Risk of Progression in Triple-Negative Breast Cancer after Surgical Resection.** *J Korean Med Sci* 2016, **31**(6):886-891.
37. Colozza M, Sidoni A, Piccart-Gebhart M: **Value of Ki67 in breast cancer: the debate is still open.** *Lancet Oncol* 2010, **11**(5):414-415.
38. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P *et al*: **Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis.** *Lancet* 2014, **384**(9938):164-172.
39. Costa R, Oliveira FTR, Araújo ALN, Vieira SC: **Prognostic factors in triple-negative breast cancer: a retrospective cohort.** *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2021, **67**(7):950-957.
40. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, Toland AE, Wang X, Miron P, Olson JE, Godwin AK, Pankratz VS, Olszowicz C *et al*: **Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer.** *J Clin Oncol* 2015, **33**(4):304-311.
41. D'Aiuto M, Chirico A, De Raggi MA, Frasci G, De Laurentiis M, Di Bonito M, Vici P, Pizzuti L, Sergi D, Maugeri-Sacca M *et al*: **Body mass index and treatment outcomes following neoadjuvant therapy in women aged 45 y or younger: Evidence from a historic cohort.** *Cancer Biol Ther* 2016, **17**(5):470-476.
42. Dahabreh IJ, Wieland LS, Adam GP, Halladay C, Lau J, Trikalinos TA: **AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.** In: *Core Needle and Open Surgical Biopsy for Diagnosis of Breast Lesions: An Update to the 2009 Report.* Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014.
43. Dal Maso L, Zucchetto A, Talamini R, Serraino D, Stocco CF, Vercelli M, Falcini F, Franceschi S: **Effect of obesity and other lifestyle factors on mortality in women with breast cancer.** *Int J Cancer* 2008, **123**(9):2188-2194.
44. Dawood S, Lei X, Litton JK, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM: **Impact of body mass index on survival outcome among women with early stage triple-negative breast cancer.** *Clin Breast Cancer* 2012, **12**(5):364-372.
45. Del Fabbro E, Parsons H, Warneke CL, Pulivarthi K, Litton JK, Dev R, Palla SL, Brewster A, Bruera E: **The relationship between body composition and response to neoadjuvant chemotherapy in women with operable breast cancer.** *Oncologist* 2012, **17**(10):1240-1245.
46. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, Budczies J, Huober J, Klauschen F, Furlanetto J *et al*: **Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy.** *Lancet Oncol* 2018, **19**(1):40-50.
47. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, Lickley LA, Rawlinson E, Sun P, Narod SA: **Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence.** *Clin Cancer Res* 2007, **13**(15 Pt 1):4429-4434.
48. DeSantis CS, R.; Jemal, A.: **Breast-cancer-facts-and-figures-2015-2016**
49. Dietze EC, Chavez TA, Seewaldt VL: **Obesity and Triple-Negative Breast Cancer: Disparities, Controversies, and Biology.** *Am J Pathol* 2018, **188**(2):280-290.
50. Dogan BE, Turnbull LW: **Imaging of triple-negative breast cancer.** *Ann Oncol* 2012, **23** Suppl 6:vi23-29.
51. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, Wagner T, Evans G, Isaacs C, Garber JE, Daly MB, Eeles R, Matloff E *et al*: **Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study.** *Lancet Oncol* 2006, **7**(3):223-229.
52. Echeverria GV, Powell E, Seth S, Ge Z, Carugo A, Bristow C, Peoples M, Robinson F, Qiu H, Shao J *et al*: **High-resolution clonal mapping of multi-organ metastasis in triple negative breast cancer.** *Nat Commun* 2018, **9**(1):5079.

53. Eliyahu G, Kreizman T, Degani H: **Phosphocholine as a biomarker of breast cancer: molecular and biochemical studies.** *Int J Cancer* 2007, **120**(8):1721-1730.
54. Ellingjord-Dale M, Vos L, Hjerkind KV, Hjartaker A, Russnes HG, Tretli S, Hofvind S, Dos-Santos-Silva I, Ursin G: **Alcohol, Physical Activity, Smoking, and Breast Cancer Subtypes in a Large, Nested Case-Control Study from the Norwegian Breast Cancer Screening Program.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017, **26**(12):1736-1744.
55. ElShamy WM: **The protective effect of longer duration of breastfeeding against pregnancy-associated triple negative breast cancer.** *Oncotarget* 2016, **7**(33):53941-53950.
56. Emens LA: **Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes.** *Clin Cancer Res* 2018, **24**(3):511-520.
57. Engel C, Rhiem K, Hahnen E, Loibl S, Weber KE, Seiler S, Zachariae S, Hauke J, Wappenschmidt B, Waha A *et al*: **Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history.** *BMC Cancer* 2018, **18**(1):265.
58. Enger SM, Ross RK, Paganini-Hill A, Carpenter CL, Bernstein L: **Body size, physical activity, and breast cancer hormone receptor status: results from two case-control studies.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, **9**(7):681-687.
59. Erbes T, Stickeler E, Rucker G, Buroh S, Asberger J, Dany N, Thornton S, Iborra S, Hirschfeld M, Gitsch G *et al*: **BMI and Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Study and Meta-Analysis.** *Clin Breast Cancer* 2016, **16**(4):e119-132.
60. Fernandez-Gonzalez S, Falo C, Pla MJ, Pernas S, Bajen M, Soler T, Ortega R, Quetglas C, Perez-Martin X, Fernandez Montoli ME *et al*: **The Shift From Sentinel Lymph Node Biopsy Performed Either Before or After Neoadjuvant Systemic Therapy in the Clinical Negative Nodes of Breast Cancer Patients. Results, and the Advantages and Disadvantages of Both Procedures.** *Clin Breast Cancer* 2018, **18**(1):71-77.
61. Fitzal F, Filipits M, Rudas M, Greil R, Dietze O, Samonigg H, Lax S, Herz W, Dubsy P, Bartsch R *et al*: **The genomic expression test EndoPredict is a prognostic tool for identifying risk of local recurrence in postmenopausal endocrine receptor-positive, her2neu-negative breast cancer patients randomised within the prospective ABCSG 8 trial.** *Br J Cancer* 2015, **112**(8):1405-1410.
62. Fontanella C, Lederer B, Gade S, Vanoppen M, Blohmer JU, Costa SD, Denkert C, Eidtmann H, Gerber B, Hanusch C *et al*: **Impact of body mass index on neoadjuvant treatment outcome: a pooled analysis of eight prospective neoadjuvant breast cancer trials.** *Breast Cancer Res Treat* 2015, **150**(1):127-139.
63. Gago-Dominguez M, Castela JE, Gude F, Fernandez MP, Aguado-Barrera ME, Ponte SM, Redondo CM, Castelo ME, Dominguez AN, Garzon VM *et al*: **Alcohol and breast cancer tumor subtypes in a Spanish Cohort.** *Springerplus* 2016, **5**:39.
64. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO: **The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer.** *Breast Cancer Res Treat* 1992, **22**(3):207-219.
65. García-Tejjido P, Cabal ML, Fernández IP, Pérez YF: **Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple Negative Breast Cancer: The Future of Immune Targeting.** *Clin Med Insights Oncol* 2016, **10**(Suppl 1):31-39.
66. Gershuni V, Li YR, Williams AD, So A, Steel L, Carrigan E, Tchou J: **Breast cancer subtype distribution is different in normal weight, overweight, and obese women.** *Breast Cancer Res Treat* 2017, **163**(2):375-381.
67. Giersiepen K, Heitmann C, Janhsen K, Lange C: **Themenheft 25 "Brustkrebs" Robert Koch Institut.** In.: Robert Koch-Institut; 2005.
68. Goel MK, Khanna P, Kishore J: **Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate.** *Int J Ayurveda Res* 2010, **1**(4):274-278.
69. Gong Z, Hong CC, Bandera EV, Adams-Campbell LL, Troester MA, Park SY, McInerney KA, Zirpoli G, Olshan AF, Palmer JR *et al*: **Vigorous physical activity and risk of breast cancer in the African American breast cancer epidemiology and risk consortium.** *Breast Cancer Res Treat* 2016, **159**(2):347-356.

70. Gram IT, Braaten T, Terry PD, Sasco AJ, Adami HO, Lund E, Weiderpass E: **Breast cancer risk among women who start smoking as teenagers.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, **14**(1):61-66.
71. Greenup R, Buchanan A, Lorzio W, Rhoads K, Chan S, Leedom T, King R, McLennan J, Crawford B, Kelly Marcom P *et al*: **Prevalence of BRCA mutations among women with triple-negative breast cancer (TNBC) in a genetic counseling cohort.** *Ann Surg Oncol* 2013, **20**(10):3254-3258.
72. Hahnen E, Hauke J, Engel C, Neidhardt G, Rhiem K, Schmutzler RK: **Germline Mutations in Triple-Negative Breast Cancer.** *Breast Care (Basel)* 2017, **12**(1):15-19.
73. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, Jr., Coates RJ, Liff JM, Talamini R, Chantarakul N *et al*: **Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease.** *Br J Cancer* 2002, **87**(11):1234-1245.
74. Hamm C, El-Masri M, Poliquin G, Poliquin V, Mathews J, Kanjeekal S, Alam Y, Kulkarni S, Elfiki T: **A single-centre chart review exploring the adjusted association between breast cancer phenotype and prognosis.** *Curr Oncol* 2011, **18**(4):191-196.
75. Hao S, Liu Y, Yu KD, Chen S, Yang WT, Shao ZM: **Overweight as a Prognostic Factor for Triple-Negative Breast Cancers in Chinese Women.** *PLoS One* 2015, **10**(6):e0129741.
76. Hecht SS: **Tobacco smoke carcinogens and breast cancer.** *Environ Mol Mutagen* 2002, **39**(2-3):119-126.
77. Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MG, Collée JM, Jansen L, Kets CM, Keymeulen KB, Koppert LB, Meijers-Heijboer HE *et al*: **Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis.** *Int J Cancer* 2015, **136**(3):668-677.
78. Herrero-Vicent C, Guerrero A, Gavilá J, Gozalbo F, Hernández A, Sandiego S, Algarra MA, Calatrava A, Guillem-Porta V, Ruiz-Simón A: **Predictive and prognostic impact of tumour-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy.** *Ecancermedalscience* 2017, **11**:759.
79. Hirko KA, Chen WY, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE, Beck AH, Tamimi RM, Eliassen AH: **Alcohol consumption and risk of breast cancer by molecular subtype: Prospective analysis of the nurses' health study after 26 years of follow-up.** *Int J Cancer* 2016, **138**(5):1094-1101.
80. Hironaka-Mitsuhashi A, Tsuda H, Yoshida M, Shimizu C, Asaga S, Hojo T, Tamura K, Kinoshita T, Ushijima T, Hiraoka N *et al*: **Invasive breast cancers in adolescent and young adult women show more aggressive immunohistochemical and clinical features than those in women aged 40-44 years.** *Breast Cancer* 2018.
81. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA: **Physical activity and survival after breast cancer diagnosis.** *Jama* 2005, **293**(20):2479-2486.
82. Horakova D, Bouchalova K, Cwiertka K, Stepanek L, Vlckova J, Kollarova H: **Risks and protective factors for triple negative breast cancer with a focus on micronutrients and infections.** *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2018, **162**(2):83-89.
83. Horn J, Alsaker MD, Opdahl S, Engstrom MJ, Tretli S, Haugen OA, Bofin AM, Vatten LJ, Asvold BO: **Anthropometric factors and risk of molecular breast cancer subtypes among postmenopausal Norwegian women.** *Int J Cancer* 2014, **135**(11):2678-2686.
84. Ibrahim EM, Al-Foheidi ME, Al-Mansour MM, Kazkaz GA: **The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: a meta-analysis.** *Breast Cancer Res Treat* 2014, **148**(3):467-476.
85. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstadter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, Ortman O: **Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry.** *Breast Cancer Res Treat* 2013, **139**(2):539-552.

86. Ishikawa Y, Horiguchi J, Toya H, Nakajima H, Hayashi M, Tagaya N, Takeyoshi I, Oyama T: **Triple-negative breast cancer: histological subtypes and immunohistochemical and clinicopathological features.** *Cancer Sci* 2011, **102**(3):656-662.
87. Jeronimo AFA, Weller M: **Differential Association of the Lifestyle-Related Risk Factors Smoking and Obesity with Triple Negative Breast Cancer in a Brazilian Population.** *Asian Pac J Cancer Prev* 2017, **18**(6):1585-1593.
88. Jiang T, Shi W, Wali VB, Pongor LS, Li C, Lau R, Györffy B, Lifton RP, Symmans WF, Pusztai L *et al*: **Predictors of Chemosensitivity in Triple Negative Breast Cancer: An Integrated Genomic Analysis.** *PLoS Med* 2016, **13**(12):e1002193.
89. Jitariu AA, Cimpean AM, Ribatti D, Raica M: **Triple negative breast cancer: the kiss of death.** *Oncotarget* 2017, **8**(28):46652-46662.
90. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, Jukkola-Vuorinen A, Tanner M, Kokko R, Ahlgren J, Auvinen P, Lahdenperä O, Kosonen S *et al*: **Adjuvant Capecitabine in Combination With Docetaxel, Epirubicin, and Cyclophosphamide for Early Breast Cancer: The Randomized Clinical FinXX Trial.** *JAMA Oncol* 2017, **3**(6):793-800.
91. Jung S, Wang M, Anderson K, Baglietto L, Bergkvist L, Bernstein L, van den Brandt PA, Brinton L, Buring JE, Eliassen AH *et al*: **Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: in a pooled analysis of 20 studies.** *Int J Epidemiol* 2016, **45**(3):916-928.
92. Kabat GC, Kim M, Phipps AI, Li CI, Messina CR, Wactawski-Wende J, Kuller L, Simon MS, Yasmeen S, Wassertheil-Smoller S *et al*: **Smoking and alcohol consumption in relation to risk of triple-negative breast cancer in a cohort of postmenopausal women.** *Cancer Causes Control* 2011, **22**(5):775-783.
93. Karatas F, Erdem GU, Sahin S, Aytekin A, Yuce D, Sever AR, Babacan T, Ates O, Ozisik Y, Altundag K: **Obesity is an independent prognostic factor of decreased pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients.** *Breast* 2017, **32**:237-244.
94. Kauer-Dorner D, Berger D: **The Role of Brachytherapy in the Treatment of Breast Cancer.** *Breast Care (Basel)* 2018, **13**(3):157-161.
95. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, Denkert C, Eiermann W, Gnant M, Harris JR *et al*: **Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer.** *Ann Surg Oncol* 2012, **19**(5):1508-1516.
96. Kawai M, Malone KE, Tang MT, Li CI: **Active smoking and the risk of estrogen receptor-positive and triple-negative breast cancer among women ages 20 to 44 years.** *Cancer* 2014, **120**(7):1026-1034.
97. Kim KI, Lee KH, Kim TR, Chun YS, Lee TH, Park HK: **Ki-67 as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients.** *J Breast Cancer* 2014, **17**(1):40-46.
98. Kuehn T, Bembenek A, Decker T, Munz DL, Sautter-Bihl ML, Untch M, Wallwiener D: **A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance.** *Cancer* 2005, **103**(3):451-461.
99. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM: **Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial.** *Lancet Oncol* 2015, **16**(3):266-273.
100. Kwa MJ, Adams S: **Checkpoint inhibitors in triple-negative breast cancer (TNBC): Where to go from here.** *Cancer* 2018, **124**(10):2086-2103.
101. Lee AH, Rakha EA, Hodi Z, Ellis IO: **Re-audit of revised method for assessing the mitotic component of histological grade in needle core biopsies of invasive carcinoma of the breast.** *Histopathology* 2012, **60**(7):1166-1167.
102. Lehmann BD, Pietenpol JA, Tan AR: **Triple-negative breast cancer: molecular subtypes and new targets for therapy.** *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015:e31-39.
103. Lew JQ, Freedman ND, Leitzmann MF, Brinton LA, Hoover RN, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Park Y: **Alcohol and risk of breast cancer by histologic type and hormone receptor**

- status in postmenopausal women: the NIH-AARP Diet and Health Study.** *Am J Epidemiol* 2009, **170**(3):308-317.
104. Li J, Chen S, Chen C, Di G, Liu G, Wu J, Shao Z: **Pathological complete response as a surrogate for relapse-free survival in patients with triple negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy.** *Oncotarget* 2017, **8**(11):18399-18408.
105. Li ZY, Zhang Z, Cao XZ, Feng Y, Ren SS: **Platinum-based neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis.** *J Int Med Res* 2020, **48**(10):300060520964340.
106. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, Symmans WF, Gonzalez-Angulo AM, Hennessy B, Green M *et al*: **Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer.** *J Clin Oncol* 2008, **26**(8):1275-1281.
107. Litton JK, Gonzalez-Angulo AM, Warneke CL, Buzdar AU, Kau SW, Bondy M, Mahabir S, Hortobagyi GN, Brewster AM: **Relationship between obesity and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy among women with operable breast cancer.** *J Clin Oncol* 2008, **26**(25):4072-4077.
108. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M *et al*: **Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation.** *N Engl J Med* 2018, **379**(8):753-763.
109. Liu Y, Nguyen N, Colditz GA: **Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence.** *Womens Health (Lond)* 2015, **11**(1):65-77.
110. Loi S, Michiels S, Salgado R, Sirtaine N, Jose V, Fumagalli D, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Kataja V, Desmedt C *et al*: **Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial.** *Ann Oncol* 2014, **25**(8):1544-1550.
111. Loibl S, Weber KE, Timms KM, Elkin EP, Hahnen E, Fasching PA, Lederer B, Denkert C, Schneeweiss A, Braun S *et al*: **Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto.** *Ann Oncol* 2018, **29**(12):2341-2347.
112. Luen SJ, Salgado R, Dieci MV, Vingiani A, Curigliano G, Gould RE, Castaneda C, D'Alfonso T, Sanchez J, Cheng E *et al*: **Prognostic implications of residual disease tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden in triple-negative breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy.** *Ann Oncol* 2019, **30**(2):236-242.
113. Ma H, Xu X, Clague J, Lu Y, Togawa K, Wang SS, Clarke CA, Lee E, Park HL, Sullivan-Halley J *et al*: **Recreational physical activity and risk of triple negative breast cancer in the California Teachers Study.** *Breast Cancer Res* 2016, **18**(1):62.
114. Manjer J, Malina J, Berglund G, Bondeson L, Garne JP, Janson L: **Smoking associated with hormone receptor negative breast cancer.** *Int J Cancer* 2001, **91**(4):580-584.
115. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, Alba E, Calvo L, Ruiz-Borrego M, Santaballa A, Rodriguez CA, Crespo C, Abad M *et al*: **Molecular predictors of efficacy of adjuvant weekly paclitaxel in early breast cancer.** *Breast Cancer Res Treat* 2010, **123**(1):149-157.
116. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, Kuroi K, Im SA, Park BW, Kim SB *et al*: **Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy.** *N Engl J Med* 2017, **376**(22):2147-2159.
117. McAndrew N, DeMichele A: **Neoadjuvant Chemotherapy Considerations in Triple-Negative Breast Cancer.** *J Target Ther Cancer* 2018, **7**(1):52-69.
118. McCarthy AM, Friebel-Klingner T, Ehsan S, He W, Welch M, Chen J, Kontos D, Domchek SM, Conant EF, Semine A *et al*: **Relationship of established risk factors with breast cancer subtypes.** *Cancer Med* 2021, **10**(18):6456-6467.
119. McTiernan A, Kooperberg C, White E, Wilcox S, Coates R, Adams-Campbell LL, Woods N, Ockene J: **Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study.** *Jama* 2003, **290**(10):1331-1336.



120. Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, Miglioretti DL, Weyrich MS, Thompson JH, Shah K: **Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force.** *Ann Intern Med* 2016, **164**(4):268-278.
121. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N, Kim-Sing C, Eisen A, Foulkes WD, Rosen B *et al*: **Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis.** *Bmj* 2014, **348**:g226.
122. Miglioretti DL, Zhu W, Kerlikowske K, Sprague BL, Onega T, Buist DS, Henderson LM, Smith RA: **Breast Tumor Prognostic Characteristics and Biennial vs Annual Mammography, Age, and Menopausal Status.** *JAMA Oncol* 2015, **1**(8):1069-1077.
123. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, Koehler A, Sohn J, Iwata H, Telli ML *et al*: **Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial.** *Lancet* 2020, **396**(10257):1090-1100.
124. Miyashita M, Sasano H, Tamaki K, Hirakawa H, Takahashi Y, Nakagawa S, Watanabe G, Tada H, Suzuki A, Ohuchi N *et al*: **Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8+ and FOXP3+ lymphocytes in residual tumors and alterations in these parameters after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study.** *Breast Cancer Res* 2015, **17**(1):124.
125. Morabia A, Bernstein M, Ruiz J, Heritier S, Diebold Berger S, Borisch B: **Relation of smoking to breast cancer by estrogen receptor status.** *Int J Cancer* 1998, **75**(3):339-342.
126. Mouh FZ, Slaoui M, Razine R, El Mzibri M, Amrani M: **Clinicopathological, Treatment and Event-Free Survival Characteristics in a Moroccan Population of Triple-Negative Breast Cancer.** *Breast Cancer (Auckl)* 2020, **14**:1178223420906428.
127. Mowad R, Chu QD, Li BD, Burton GV, Ampil FL, Kim RH: **Does obesity have an effect on outcomes in triple-negative breast cancer?** *J Surg Res* 2013, **184**(1):253-259.
128. Mueller-Schimpfle MP, Brandenbusch VC, Degenhardt F, Duda V, Madjar H, Munding A, Rathmann R, Hahn M: **The Problem of Mammographic Breast Density - The Position of the DEGUM Working Group on Breast Ultrasound.** *Ultraschall Med* 2016, **37**(2):170-175.
129. München T: **ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Inzidenz-und-Mortalitaet.**
130. Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Hayashi M, Arima N: **Clinical significance of Ki-67 in neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer as a predictor for chemosensitivity and for prognosis.** *Breast Cancer* 2010, **17**(4):269-275.
131. Nothacker M, Duda V, Hahn M, Warm M, Degenhardt F, Madjar H, Weinbrenner S, Albert US: **Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review.** *BMC Cancer* 2009, **9**:335.
132. O'Shea AM, Rakha EA, Hodi Z, Ellis IO, Lee AH: **Histological grade of invasive carcinoma of the breast assessed on needle core biopsy - modifications to mitotic count assessment to improve agreement with surgical specimens.** *Histopathology* 2011, **59**(3):543-548.
133. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, Kawai M, Yamamoto S, Zheng YF, Shiono YN, Saito H, Kuriyama S, Tohno E *et al*: **Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial.** *Lancet* 2016, **387**(10016):341-348.
134. Onkologie AGOAg: **Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs.** 2018.
135. Ovcaricek T, Frkovic SG, Matos E, Mozina B, Borstnar S: **Triple negative breast cancer - prognostic factors and survival.** *Radiol Oncol* 2011, **45**(1):46-52.
136. Park B, Choi JY, Sung HK, Ahn C, Hwang Y, Jang J, Lee J, Kim H, Shin HR, Park S *et al*: **Attribution to Heterogeneous Risk Factors for Breast Cancer Subtypes Based on Hormone Receptor and Human Epidermal Growth Factor 2 Receptor Expression in Korea.** *Medicine (Baltimore)* 2016, **95**(14):e3063.

137. Park S, Moon BI, Oh SJ, Lee HB, Seong MK, Lee S, Byun KD, Jung SP, Bae SY: **Clinical subtypes and prognosis in breast cancer according to parity: a nationwide study in Korean Breast Cancer Society.** *Breast Cancer Res Treat* 2019, **173**(3):679-691.
138. Park SY, Palmer JR, Rosenberg L, Haiman CA, Bandera EV, Bethea TN, Troester MA, Viscidi E, Kolonel LN, Olshan AF *et al*: **A case-control analysis of smoking and breast cancer in African American women: findings from the AMBER Consortium.** *Carcinogenesis* 2016, **37**(6):607-615.
139. Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R, McTiernan A, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Kuller LH, Adams-Campbell LL, Lane D, Vitolins M *et al*: **Body size, physical activity, and risk of triple-negative and estrogen receptor-positive breast cancer.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011, **20**(3):454-463.
140. Qiu J, Xue X, Hu C, Xu H, Kou D, Li R, Li M: **Comparison of Clinicopathological Features and Prognosis in Triple-Negative and Non-Triple Negative Breast Cancer.** *J Cancer* 2016, **7**(2):167-173.
141. Radosa JC, Eaton A, Stempel M, Khander A, Liedtke C, Solomayer EF, Karsten M, Pilewskie M, Morrow M, King TA: **Evaluation of Local and Distant Recurrence Patterns in Patients with Triple-Negative Breast Cancer According to Age.** *Ann Surg Oncol* 2017, **24**(3):698-704.
142. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO: **Prognostic markers in triple-negative breast cancer.** *Cancer* 2007, **109**(1):25-32.
143. Remmele W, Stegner HE: **[Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue].** *Pathologie* 1987, **8**(3):138-140.
144. Rich JT, Neely JG, Paniello RC, Voelker CC, Nussenbaum B, Wang EW: **A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves.** *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010, **143**(3):331-336.
145. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A *et al*: **Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation.** *N Engl J Med* 2017, **377**(6):523-533.
146. Romieu I, Scoccianti C, Chajes V, de Batlle J, Biessy C, Dossus L, Baglietto L, Clavel-Chapelon F, Overvad K, Olsen A *et al*: **Alcohol intake and breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition.** *Int J Cancer* 2015, **137**(8):1921-1930.
147. S3 Leitlinienprogramm Onkologie AWMF D, DKH: **Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.** 2018.
148. Sahin S, Erdem GU, Karatas F, Aytekin A, Sever AR, Ozisik Y, Altundag K: **The association between body mass index and immunohistochemical subtypes in breast cancer.** *Breast* 2017, **32**:227-236.
149. Saleh R, Taha RZ, Sasidharan Nair V, Alajez NM, Elkord E: **PD-L1 Blockade by Atezolizumab Downregulates Signaling Pathways Associated with Tumor Growth, Metastasis, and Hypoxia in Human Triple Negative Breast Cancer.** *Cancers (Basel)* 2019, **11**(8).
150. Sauer G, Schneiderhan-Marra N, Mucic R, Koretz K, Kazmaier C, Kreienberg R, Joos T, Deissler H: **Molecular indicators of non-sentinel node status in breast cancer determined in preoperative biopsies by multiplexed sandwich immunoassays.** *J Cancer Res Clin Oncol* 2011, **137**(8):1175-1184.
151. Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, Fussl C, Haase W, Harms W, Piroth MD *et al*: **DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer III--radiotherapy of the lymphatic pathways.** *Strahlenther Onkol* 2014, **190**(4):342-351.
152. Schaefer FK, Waldmann A, Katalinic A, Wefelnberg C, Heller M, Jonat W, Schreier I: **Influence of additional breast ultrasound on cancer detection in a cohort study for quality assurance in breast diagnosis--analysis of 102,577 diagnostic procedures.** *Eur Radiol* 2010, **20**(5):1085-1092.

153. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, Hegg R, Im SA, Shaw Wright G *et al*: **Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer**. *N Engl J Med* 2018, **379**(22):2108-2121.
154. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N *et al*: **Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer**. *N Engl J Med* 2020, **382**(9):810-821.
155. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, Henschel V, Molinero L, Chui SY *et al*: **Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial**. *Lancet Oncol* 2020, **21**(1):44-59.
156. Schmidt G, Meyberg-Solomayer G, Gerlinger C, Juhasz-Böss I, Herr D, Rody A, Liedtke C, Solomayer EF: **Identification of prognostic different subgroups in triple negative breast cancer by Her2-neu protein expression**. *Arch Gynecol Obstet* 2014, **290**(6):1221-1229.
157. Schmidt G, Schneider C, Gerlinger C, Endrikat J, Gabriel L, Ströder R, Müller C, Juhasz-Böss I, Solomayer EF: **Impact of body mass index, smoking habit, alcohol consumption, physical activity and parity on disease course of women with triple-negative breast cancer**. *Arch Gynecol Obstet* 2020, **301**(2):603-609.
158. Schmidt M, Fasching PA, Beckmann MW, Kölbl H: **Biomarkers in Breast Cancer - An Update**. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2012, **72**(9):819-832.
159. Schmidt ME, Chang-Claude J, Vrieling A, Seibold P, Heinz J, Obi N, Flesch-Janys D, Steindorf K: **Association of pre-diagnosis physical activity with recurrence and mortality among women with breast cancer**. *Int J Cancer* 2013, **133**(6):1431-1440.
160. Schmidt ME, Steindorf K, Mutschelknauss E, Slanger T, Kropp S, Obi N, Flesch-Janys D, Chang-Claude J: **Physical activity and postmenopausal breast cancer: effect modification by breast cancer subtypes and effective periods in life**. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008, **17**(12):3402-3410.
161. Sedlmayer F, Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, Fastner G, Feyer P, Fietkau R, Haase W, Harms W, Souchon R *et al*: **DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I: radiotherapy following breast conserving therapy for invasive breast cancer**. *Strahlenther Onkol* 2013, **189**(10):825-833.
162. Seibold P, Vrieling A, Heinz J, Obi N, Sinn HP, Flesch-Janys D, Chang-Claude J: **Pre-diagnostic smoking behaviour and poorer prognosis in a German breast cancer patient cohort - Differential effects by tumour subtype, NAT2 status, BMI and alcohol intake**. *Cancer Epidemiol* 2014, **38**(4):419-426.
163. Sharma P: **Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer**. *Oncologist* 2016, **21**(9):1050-1062.
164. Shi J, Kobayashi LC, Grundy A, Richardson H, SenGupta SK, Lohrisch CA, Spinelli JJ, Aronson KJ: **Lifetime moderate-to-vigorous physical activity and ER/PR/HER-defined post-menopausal breast cancer risk**. *Breast Cancer Res Treat* 2017, **165**(1):201-213.
165. Shin A, Sandin S, Lof M, Margolis KL, Kim K, Couto E, Adami HO, Weiderpass E: **Alcohol consumption, body mass index and breast cancer risk by hormone receptor status: Women' Lifestyle and Health Study**. *BMC Cancer* 2015, **15**:881.
166. Siddharth S, Sharma D: **Racial Disparity and Triple-Negative Breast Cancer in African-American Women: A Multifaceted Affair between Obesity, Biology, and Socioeconomic Determinants**. *Cancers (Basel)* 2018, **10**(12).
167. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, Kuzma CS, Pluard TJ, Somlo G, Port ER *et al*: **Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance)**. *J Clin Oncol* 2015, **33**(1):13-21.
168. Sitter B, Bathen TF, Singstad TE, Fjøsne HE, Lundgren S, Halgunset J, Gribbestad IS: **Quantification of metabolites in breast cancer patients with different clinical prognosis using HR MAS MR spectroscopy**. *NMR Biomed* 2010, **23**(4):424-431.

169. Siu AL: **Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement.** *Ann Intern Med* 2016, **164**(4):279-296.
170. Somali I, Ustaoglu BY, Tarhan MO, Yigit SC, Demir L, Ellidokuz H, Erten C, Alacacioglu A: **Clinicopathologic and demographic evaluation of triple- negative breast cancer patients among a turkish patient population: a single center experience.** *Asian Pac J Cancer Prev* 2013, **14**(10):6013-6017.
171. Sparano JA, Wang M, Zhao F, Stearns V, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW, Jr. *et al*: **Obesity at diagnosis is associated with inferior outcomes in hormone receptor-positive operable breast cancer.** *Cancer* 2012, **118**(23):5937-5946.
172. Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW, Jr., Wood WC, Davidson NE: **Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer.** *J Clin Oncol* 2015, **33**(21):2353-2360.
173. Steindorf K, Ritte R, Eomois PP, Lukanova A, Tjonneland A, Johnsen NF, Overvad K, Ostergaard JN, Clavel-Chapelon F, Fournier A *et al*: **Physical activity and risk of breast cancer overall and by hormone receptor status: the European prospective investigation into cancer and nutrition.** *Int J Cancer* 2013, **132**(7):1667-1678.
174. Sternfeld B, Weltzien E, Quesenberry CP, Jr., Castillo AL, Kwan M, Slattery ML, Caan BJ: **Physical activity and risk of recurrence and mortality in breast cancer survivors: findings from the LACE study.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009, **18**(1):87-95.
175. Strumylaite L, Sharp SJ, Kregzdyte R, Poskiene L, Bogusevicius A, Pranys D: **The Association of Low-To-Moderate Alcohol Consumption with Breast Cancer Subtypes Defined by Hormone Receptor Status.** *PLoS One* 2015, **10**(12):e0144680.
176. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P: **Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients.** *Breast* 2008, **17**(4):323-334.
177. Sueta A, Ito H, Islam T, Hosono S, Watanabe M, Hirose K, Fujita T, Yatabe Y, Iwata H, Tajima K *et al*: **Differential impact of body mass index and its change on the risk of breast cancer by molecular subtype: A case-control study in Japanese women.** *Springerplus* 2012, **1**(1):39.
178. Swisher AK, Abraham J, Bonner D, Gilleland D, Hobbs G, Kurian S, Yanosik MA, Vona-Davis L: **Exercise and dietary advice intervention for survivors of triple-negative breast cancer: effects on body fat, physical function, quality of life, and adipokine profile.** *Support Care Cancer* 2015, **23**(10):2995-3003.
179. Tagliafico AS, Mariscotti G, Valdora F, Durando M, Nori J, La Forgia D, Rosenberg I, Caumo F, Gandolfo N, Sormani MP *et al*: **A prospective comparative trial of adjunct screening with tomosynthesis or ultrasound in women with mammography-negative dense breasts (ASTOUND-2).** *Eur J Cancer* 2018, **104**:39-46.
180. Tait S, Pacheco JM, Gao F, Bumb C, Ellis MJ, Ma CX: **Body mass index, diabetes, and triple-negative breast cancer prognosis.** *Breast Cancer Res Treat* 2014, **146**(1):189-197.
181. Takada K, Kashiwagi S, Asano Y, Goto W, Takahashi K, Fujita H, Takashima T, Tomita S, Hirakawa K, Ohira M: **Clinical verification of the relationship between smoking and the immune microenvironment of breast cancer.** *J Transl Med* 2019, **17**(1):13.
182. Tammemagi CM, Nerenz D, Neslund-Dudas C, Feldkamp C, Nathanson D: **Comorbidity and survival disparities among black and white patients with breast cancer.** *Jama* 2005, **294**(14):1765-1772.
183. Tariq K, Rana F: **TNBC vs. Non-TNBC: A Five-Year Retrospective Review of Differences in Mean Age, Family History, Smoking History and Stage at Diagnosis at an Inner City University Program.** *World J Oncol* 2013, **4**(6):241-247.
184. Tayyari F, Gowda GAN, Olopade OF, Berg R, Yang HH, Lee MP, Ngwa WF, Mittal SK, Raftery D, Mohammed SI: **Metabolic profiles of triple-negative and luminal A breast cancer subtypes in African-American identify key metabolic differences.** *Oncotarget* 2018, **9**(14):11677-11690.

185. Terry MB, Zhang FF, Kabat G, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD: **Lifetime alcohol intake and breast cancer risk.** *Ann Epidemiol* 2006, **16**(3):230-240.
186. Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, Liff JM, Flagg EW, Coates RJ, Eley JW: **The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race.** *Cancer Causes Control* 2009, **20**(7):1071-1082.
187. Turkoz FP, Solak M, Petekkaya I, Keskin O, Kertmen N, Sarici F, Arik Z, Babacan T, Ozisik Y, Altundag K: **Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients.** *Breast* 2013, **22**(3):344-350.
188. Turkoz FP, Solak M, Petekkaya I, Keskin O, Kertmen N, Sarici F, Arik Z, Babacan T, Ozisik Y, Altundag K: **The prognostic impact of obesity on molecular subtypes of breast cancer in premenopausal women.** *J buon* 2013, **18**(2):335-341.
189. Uematsu T, Kasami M, Yuen S: **Triple-negative breast cancer: correlation between MR imaging and pathologic findings.** *Radiology* 2009, **250**(3):638-647.
190. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L: **Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902.** *J Clin Oncol* 2001, **19**(22):4224-4237.
191. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E: **Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer.** *N Engl J Med* 2002, **347**(16):1227-1232.
192. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, Gerber B, Eiermann W, Hilfrich J, Huober J *et al*: **Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes.** *J Clin Oncol* 2012, **30**(15):1796-1804.
193. von Minckwitz G, Untch M, Nuesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kummel S, Fasching PA, Eiermann W, Blohmer JU, Costa SD *et al*: **Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials.** *Breast Cancer Res Treat* 2011, **125**(1):145-156.
194. von Waldenfels G, Loibl S, Furlanetto J, Machleidt A, Lederer B, Denkert C, Hanusch C, Kümmel S, von Minckwitz G, Schneeweiss A *et al*: **Outcome after neoadjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients - a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials.** *Oncotarget* 2018, **9**(20):15168-15179.
195. Vona-Davis L, Rose DP, Hazard H, Howard-McNatt M, Adkins F, Partin J, Hobbs G: **Triple-negative breast cancer and obesity in a rural Appalachian population.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008, **17**(12):3319-3324.
196. Wang SE, Sun YD, Zhao SJ, Wei F, Yang G: **Breast conserving surgery (BCS) with adjuvant radiation therapy showed improved prognosis compared with mastectomy for early staged triple negative breast cancer patients Running title: BCS had better prognosis than mastectomy for early TNBC patients.** *Math Biosci Eng* 2019, **17**(1):92-104.
197. Wang Y, Ikeda DM, Narasimhan B, Longacre TA, Bleicher RJ, Pal S, Jackman RJ, Jeffrey SS: **Estrogen receptor-negative invasive breast cancer: imaging features of tumors with and without human epidermal growth factor receptor type 2 overexpression.** *Radiology* 2008, **246**(2):367-375.
198. Widschwendter P, Friedl TW, Schwentner L, DeGregorio N, Jaeger B, Schramm A, Bekes I, Deniz M, Lato K, Weissenbacher T *et al*: **The influence of obesity on survival in early, high-risk breast cancer: results from the randomized SUCCESS A trial.** *Breast Cancer Res* 2015, **17**:129.
199. Williams LA, Olshan AF, Hong CC, Bandera EV, Rosenberg L, Cheng TD, Lunetta KL, McCann SE, Poole C, Kolonel LN *et al*: **Alcohol Intake and Breast Cancer Risk in African American Women from the AMBER Consortium.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017, **26**(5):787-794.
200. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P *et al*: **Recommendations for human epidermal growth**

- factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update.** *Arch Pathol Lab Med* 2014, **138**(2):241-256.
201. Wong ES, Shekar S, Chan CH, Hong LZ, Poon SY, Silla T, Lin C, Kumar V, Davila S, Voorhoeve M *et al*: **Predictive Factors for BRCA1 and BRCA2 Genetic Testing in an Asian Clinic-Based Population.** *PLoS One* 2015, **10**(7):e0134408.
202. Yang WT, Dryden M, Broglio K, Gilcrease M, Dawood S, Dempsey PJ, Valero V, Hortobagyi G, Atchley D, Arun B: **Mammographic features of triple receptor-negative primary breast cancers in young premenopausal women.** *Breast Cancer Res Treat* 2008, **111**(3):405-410.
203. Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, Couch FJ, Nevanlinna H, Milne RL, Gaudet M, Schmidt MK, Broeks A, Cox A *et al*: **Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies.** *J Natl Cancer Inst* 2011, **103**(3):250-263.
204. Yang XR: **Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies.** *J Natl Cancer Inst* 2011, **103**(3):250-263.
205. Yao H, He G, Yan S, Chen C, Song L, Rosol TJ, Deng X: **Triple-negative breast cancer: is there a treatment on the horizon?** *Oncotarget* 2017, **8**(1):1913-1924.
206. Yao Y, Chu Y, Xu B, Hu Q, Song Q: **Radiotherapy after surgery has significant survival benefits for patients with triple-negative breast cancer.** *Cancer Med* 2019, **8**(2):554-563.
207. Zhang L, Hao C, Dong G, Tong Z: **Analysis of Clinical Features and Outcome of 356 Triple-Negative Breast Cancer Patients in China.** *Breast Care (Basel)* 2012, **7**(1):13-17.
208. Zhao M, Howard EW, Parris AB, Guo Z, Zhao Q, Yang X: **Alcohol promotes migration and invasion of triple-negative breast cancer cells through activation of p38 MAPK and JNK.** *Mol Carcinog* 2017, **56**(3):849-862.

## 8. Abbildungsverzeichnis

- **Abbildung 1:** cT-Verteilung im gesamten Patientenkollektiv.
- **Abbildung 2:** pT-Verteilung im adjuvant behandelten Patientenkollektiv.
- **Abbildung 3:** cN-Verteilung im gesamten Patientenkollektiv.
- **Abbildung 4:** pN-Verteilung im gesamten Patientenkollektiv.
- **Abbildung 5:** pN-Verteilung im adjuvanten Patientenkollektiv.
- **Abbildung 6:** Verteilung des gesamten Patientenkollektivs auf die Grading-Kategorien.
- **Abbildung 7:** HER2/neu-Verteilung im gesamten Patientenkollektiv.
- **Abbildung 8:** Ki-67-Verteilung im gesamten Patientenkollektiv.
- **Abbildung 9:** ypT-Verteilung im neoadjuvanten Patientenkollektiv.
- **Abbildung 10:** ypN-Verteilung im neoadjuvanten Patientenkollektiv.
- **Abbildung 11:** BMI-Verteilung.
- **Abbildung 12:** Verteilung des Nikotinkonsums.
- **Abbildung 13:** Mengen des Alkoholkonsums in Gramm pro/Woche.
- **Abbildung 14:** Körperliche Betätigung der Patientinnen.
- **Abbildung 15:** Verteilung der Gewichtsschwankungen.
- **Abbildung 16:** Anzahl der Schwangerschaften.
- **Abbildung 17:** Kaplan Meyer Kurve zur Analyse der Gesamtüberlebensrate in Bezug auf den BMI.
- **Abbildung 18:** Kaplan Meyer Kurve zur Analyse der rezidivfreien Zeit in Bezug auf den BMI.
- **Abbildung 19:** Kaplan Meyer Kurve zur Analyse der Gesamtüberlebensrate in Bezug auf den aktuellen Nikotinkonsum.
- **Abbildung 20:** Kaplan Meyer Kurve zur Analyse der rezidivfreien Zeit in Bezug auf den aktuellen Nikotinkonsum.
- **Abbildung 21:** Kaplan Meyer Kurve zur Analyse der Gesamtüberlebensrate in Bezug auf den Alkoholkonsum.
- **Abbildung 22:** Kaplan Meyer Kurve zur Analyse der rezidivfreien Zeit in Bezug auf den Alkoholkonsum.
- **Abbildung 23:** Kaplan Meyer Kurve zur Analyse der Gesamtüberlebensrate in Bezug auf die körperliche Betätigung.
- **Abbildung 24:** Kaplan Meyer Kurve zur Analyse der rezidivfreien Zeit in Bezug auf die körperliche Betätigung.
- **Abbildung 25:** Kaplan Meyer Kurve zur Analyse der Gesamtüberlebensrate in Bezug auf die Gewichtsschwankungen.

- **Abbildung 26:** Kaplan Meyer Kurve zur Analyse der rezidivfreien Zeit in Bezug auf die Gewichtsschwankungen.
- **Abbildung 27:** Kaplan Meyer Kurve zur Analyse der Gesamtüberlebensrate in Bezug auf eine Schwangerschaft.
- **Abbildung 28:** Kaplan Meyer Kurven zur Analyse der rezidivfreien Zeit in Bezug auf eine Schwangerschaft.
- **Abbildung 29:** Verteilung der therapeutischen Ansprechrate im Sinne einer pathologisch gesicherten Komplettremission ypT0 ypN0/pN0 in Bezug auf den BMI.
- **Tabelle 30 :** Verteilung der therapeutischen Ansprechrate im Sinne einer pathologisch gesicherten Komplettremission ypT0 ypN0/pN0 in Bezug auf den aktuellen Nikotinkonsum.
- **Tabellen 31:** Verteilung der therapeutischen Ansprechrate im Sinne einer pathologisch gesicherten Komplettremission ypT0 ypN0/pN0 in Bezug auf den früheren Nikotinkonsum.
- **Tabelle 32:** Verteilung der therapeutischen Ansprechrate im Sinne einer pathologisch gesicherten Komplettremission ypT0 ypN0/pN0 in Bezug auf den Alkoholkonsum.
- **Tabelle 33:** Verteilung der therapeutischen Ansprechrate im Sinne einer pathologisch gesicherten Komplettremission ypT0 ypN0/pN0 in Bezug auf die körperliche Betätigung.
- **Tabelle 34:** Verteilung der therapeutischen Ansprechrate im Sinne einer pathologisch gesicherten Komplettremission ypT0 ypN0/pN0 in Bezug auf die Gewichtsschwankungen.
- **Tabelle 35:** Verteilung der therapeutischen Ansprechrate im Sinne einer pathologisch gesicherten Komplettremission ypT0ypN0 in Bezug auf die Anzahl der Schwangerschaften.
- **Abbildung 36:** T-Klassifikation der TNM-Klassifikation aus der Interdisziplinären S3 Leitlinie.
- **Abbildung 37:** N-Klassifikation der TNM-Klassifikation aus der Interdisziplinären S3 Leitlinie.
- **Abbildung 38:** pN-Klassifikation der pTNM-Klassifikation aus der Interdisziplinären S3 Leitlinie.
- **Abbildung 39:** Klassifikation des Gradings aus der Interdisziplinären S3 Leitlinie.



## 9. Publikationen

Die Ergebnisse dieser Studie wurden im November 2018 auf dem 62. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) im Rahmen eines Poster-Vortrages präsentiert.

Das Paper *“Impact of Body Mass Index, Smoking Habit, Alcohol Consumption, Physical Activity and Parity on Disease Course of Women with Triple-negative Breast Cancer“* wurde in den Archives of Gynecology and Obstetrics veröffentlicht [157]

## 10. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Personen bedanken, welche mich während der Arbeit an dieser Dissertation unterstützt haben. Ein besonderer Dank gilt hierbei meinen Eltern, welche mich nicht nur während des Studiums und meinem Start in das Berufsleben begleitet haben, sondern mir auch auf dem Wege zur Erlangung des Doktorgrades stets beratend und helfend beiseite standen. Ebenso dankbar bin ich für die unermüdliche Unterstützung und Hilfestellung von Seiten meiner Betreuerin Frau Dr. Gilda Schmidt (Leitung der diagnostischen und interventionellen Brustsprechstunde) sowie meines Doktorvaters Herr Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer (Direktor der Klinik).

# 11. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.



Tag der Promotion: 01.07.2024

Dekan: Univ. Prof. Dr. med. Michael Menger

Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Solomayer

PD Dr. med. Bittenbring